UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1974 - N° 208

INTÉRÊT CLINIQUE DU DOSAGE DE LA 5' NUCLÉOTIDASE SÉRIQUE

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 25 Juin 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

André BORDANEIL
né le 25 Novembre 1946
à CERET (Pyrénées-Orientales)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544715_0022

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1974 - N° 208

INTÉRÊT CLINIQUE DU DOSAGE DE LA 5' NUCLÉOTIDASE SÉRIQUE

THESE

présentée
à l'Université Claude-Bernard - LYON
et soutenue publiquement le 25 Juin 1974
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

André BORDANEIL
né le 25 Novembre 1946
à CERET (Pyrénées-Orientales)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : Professeur J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : Professeur R. TOURAINE
- Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unités d'Enseignement et de Recherche de l'Université

— Directeurs —

Grange-Blanche	: Professeur D. GERMAIN
Alexis-Carrel	: Professeur C. GIROD
Sud-Ouest	: Professeur F. TOLOT
LYon-Nord	: Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine : Professeur J.C. CZYBA

Techniques de Réadaptation : Docteur A. MORGON (Maître de Conférences agrégé)

Sciences pharmaceutiques : Docteur M. CARRAZ (Maître de Conférences agrégé)

Sciences odontologiques : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education physique et sportive :
Président d'U.E.R. : Professeur R. GUILLET
Directeur : A. MILLON

Mathématiques : Professeur G. MAURY

Physique : Professeur M. DUFAY

Chimie et Biochimie : Professeur D. GAUTHERON

Sciences de la Nature : Professeur L. DAVID

Biodynamique et Psychopédagogie : Docteur R. FONTANGES (Maître de Conférences agrégé)

Institut Universitaire de Technologie n° 1 : Professeur B. POUYET

Institut Universitaire de Technologie n° 2 : J. GALLET (Directeur ENSAM)

Observatoire : Professeur J.H. BIGAY

Physique Nucléaire : Professeur A. SARRAZIN

Mécanique : Professeur J. MATHIEU

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

U.E.R. LYON SUD-OUEST

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'UNITE

Professeurs titulaires, professeurs à titre personnel

M. BRUN Jacques	Clinique pneumo-phtisiologique
M. GIRARD Paul	Clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GUILLEMIN Georges	Clinique chirurgicale
M. LATARJET Michel	Clinique chirurgicale
M. NOTTER Armand	Gynécologie obstétrique
M. PLAUCHU Marcel	Endocrinologie et médecine interne
M. ROBERT Jacques	Chaire de génétique médicale
M. TOLOT François	Médecine interne - Médecine du Travail
M. VACHON Alphonse	Clinique médicale - Maladies app. digestif
M. VINCENT Daniel	Chaire de biochimie appliquée

Professeurs sans chaire

M. COLOMB Daniel	Dermatologie
M. MORET Robert	Biophysique
M. NORMAND Jean	Cardiologie
M. PINET Edouard	Radiologie
M. VIALLIER-BAYNARD Jean	Bactériologie-virologie

Maître de Conférences agrégé

M. ARCHIMBAUD Jean Pierre	Urologie
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
M. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
M. BRAILLON Georges	Anatomie

MM.	BERTRAND Jean-Louis	Maladies infectieuses
	CABANAC Michel	Physiologie
	CROISILLE Marc	Radiologie
	DUBOIS Paul	Histologie
	GILLY Robert	Pédiatrie
	HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
	JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
	JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
	LAIR Jacques	Stomatologie
	LAPRAS Claude	Neuro-chirurgie
	LEVRAT Roger	Médecine interne
	LOMBARD-PLATET Roger	Sémiologie chirurgicale
	LOUISOT Pierre	Biochimie
	MICHEL Albert	Anesthésiologie
	MOLLARD Pierre	Chirurgie infantile
	PALIARD Pierre	Sémiologie médicale
	PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-phtisiologie
	REBOUILLAT Jacques	Chirurgie générale
	REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
	RIFFAT Georges	Hygiène
	ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
	ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
	SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
	TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
	TETE Roger	Médecine interne

======

Examinateurs de la thèse :

Président	:	Monsieur le Professeur A. BEL
Assesseurs	:	Monsieur le Professeur A. REVOL
		Monsieur le Professeur Agrégé M. BOUVIER
		Monsieur le Professeur Agrégé P. LOUISOT

A MES PARENTS

A MA FEMME

A DELPHINE ET MATHIEU

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT DE BOURG.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BEL

Nous avons été sensible à l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider notre Jury de thèse.

Qu'il soit remercié de sa gentillesse et trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. REVOL,

Il a bien voulu nous honorer de sa présence dans notre jury de thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements.

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BOUVIER,

Nous le remercions d'avoir accepté de juger ce travail.

Nous l'assurons de notre respect et de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Agrégé P. LOUISOT

Nous sommes heureux de sa présence dans notre jury, qu'il y voit une marque de notre attachement à son égard.

A MONSIEUR LE DOCTEUR Guy MASSON

Il a mis au point le protocole de dosage utilisé et nous a guidé sans relâche pour pénétrer le monde complexe des Phosphatases...

Qu'il trouve dans ce modeste travail, le résultat de ses efforts et l'expression de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DU CENTRE HOSPITALIER DE BOURG

MONSIEUR LE DOCTEUR LEGER,

MONSIEUR LE DOCTEUR CONFAVREUX,

MONSIEUR LE DOCTEUR SAINT-CYR,

MONSIEUR LE DOCTEUR BLANCHET,

MONSIEUR LE DOCTEUR CHAPUIS,

MONSIEUR LE DOCTEUR BERTAUD,

MONSIEUR LE DOCTEUR COUPRY.

INTRODUCTION

Les phosphatases alcalines sont des enzymes très répandues dans les tissus animaux. Leur utilisation à des fins diagnostiques en biologie clinique a été progressive.

En 1923, ROBINSON, découvrait la phosphatase de l'os et, avec MARTLAND, il montrait la présence dans le sérum sanguin d'une phosphatase alcaline semblable à celle de l'os. Cet auteur échafauda même une théorie de l'ostéogénèse, où, cet enzyme jouait un rôle important (43-44). L'utilisation des PA en pathologie osseuse était vers 1930 lancée par KAY, qui constaté l'élévation marquée des taux sériques, au cours des affections osseuses et de la croissance, où l'activité constructrice est prédominante. On admit que cette évolution était le reflet d'une hyperactivité ostéoblastique.

Puis, ROBERTS, signala l'élévation des PA dans les affections s'accompagnant d'une obstruction des voies biliaires. Il faut citer les noms de E.J. KING et des frères BODANSKY, dont les travaux ont bien établi l'intérêt de ces dosages pour le clinicien.

Par la suite, une hyperphosphatasémie fut également constatée lors de la gestation, et dans certaines affections intestinales.

Se posaient alors, deux problèmes :

1/ Le premier, théorique, et histobiochimique de l'origine des phosphatases alcalines,

2/ Le deuxième, pratique : l'élévation des PA à travers divers états physiologiques ou pathologiques, posait au clinicien le problème de son interprétation.

Leur point commun étant l'identification des PA en fonction de l'origine tissulaire.

Les travaux de DIXON et PURDOM (15) en 1954, ont attiré l'attention sur l'intérêt d'une phosphatase alcaline particulière (découverte par REIS en 1934 (41), la 5'NT dans le diagnostic des affections du pancréas et du foie. La découverte d'une phosphatase qui serait spécifiquement hépato-biliaire a donc éveillé l'intérêt des biologistes, qui ont tenté de rendre le dosage fiable et aisément reproductible ; et celui des cliniciens, désireux d'en confirmer la spécificité.

Ce travail comprend deux parties :

1/ Un rappel biochimique et physiologique sur la 5'NT ainsi que la technique de dosage utilisée.

2/ L'exploitation des résultats obtenus à travers un grand nombre d'affections, et des conclusions possibles.

Nous nous sommes proposé d'étudier les variations de la 5'Nucléotidase et de les comparer à celles des phosphatases alcalines globales.

PREMIERE PARTIE

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LES PHOSPHATASES ALCALINES

TECHNIQUES DE DOSAGE

- RAPPEL PHYSIOLOGIQUE -

I - GENERALITES SUR LES PHOSPHATASES ALCALINES

A - Définition

Les phosphatases sont des hydrolases libérant une molécule d'Acide orthophosphorique à partir d'un substrat phosphoré naturel ou synthétique, de nature minérale ou organique.

Mises en évidence en 1907, par SUZUKI et Coll., on les retrouve dans la plupart des tissus végétaux ou animaux.

B - Classification

Celle de ROCHE et COURTOIS (1944), repose sur la structure du substrat attaqué par l'enzyme. Ils distinguent donc :

a) Les phosphatases rompant la liaison anhydride entre deux groupements phosphoriques,

b) Les phosphatases scindant la liaison entre l'acide orthophosphorique et un reste organique.

Les phosphatases intéressantes en clinique appartiennent à cette deuxième catégorie, s'y situant comme phosphomonoestérases à large spécificité. Les phosphatases alcalines étant celles agissant en milieu alcalin où se situe leur zone de pH optimal d'activité.

C - Répartition

Dans les cellules animales, l'enzyme est localisée par ARVY (2) au noyau et à certains organites cytoplasmiques : microdomes, et face interne de la membrane (51) (46).

Chez l'homme, l'os, le rein, le foie, la muqueuse intestinale, sont parmi les organes les plus riches (50) (22). De là, elles diffusent plus ou moins dans le sérum, lui conférant une faible activité.

Diverses sécrétions en contiennent : l'urine, la bile (55), les matières fécales, le lait. Le placenta a une activité marquée (18). Le chromosome 21

est responsable (porteur du gène) de la biosynthèse des PA, ce qui explique l'importante activité phosphatasique alcaline des poly-neutro dans la trisomie 21.

D - Rôle

Sur le plan biochimique, elles semblent agir seulement dans le sens de l'hydrolyse et non, dans celui de la synthèse des esters phosphoriques : ainsi, dans le métabolisme des glucides, des phospholipides et des nucléotides, on les soupçonne de jouer un rôle dans le transport actif trans-membranaire des esters phosphoriques (11).

- Leur rôle dans le métabolisme osseux est controversé,

- L'hyperphosphatasie n'a pas, non plus, d'explication bien nette.

E - Structure

La PA d'ESCHERICHIA COLI, a été bien étudiée par de nombreux auteurs : il s'agit d'un dimère de PM = 89 000 constitué de 2 sous-unités de 45 000. Elle contient du zinc qui est indispensable au fonctionnement de l'enzyme. Les autres PA sont de structure identique. FISCHMAN et CLOSE, ont identifié les PA comme des glycoprotéïnes contenant de l'acide sialique et de la glucosamine, de la galactosamine, du fucose, du galactose. La séquence du centre actif paraît être l'enchainement Asparagine - Sérine - Alamine.

F - Sépération des différents isoenzymes.

C'est le point important pour le clinicien et le biochimiste. Elle devrait permettre le démembrement du groupe des PA, et de rapporter, si possible, un isoenzyme à un organe.

a) Les procédés de différenciation

- Electrophorèse : commencée dès 1954 par BAKER et PELLEGRINO, puis par ROSSENBERG, elle a permis de confirmer la notion que les phosphatases alcalines présentes dans les tissus d'un même organisme, constituent des isoenzymes. Mais, en fonction des procédés mis en oeuvre, les différents résultats obtenus ne sont pas superposables, d'où des notions contradictoires dans la littérature gênant l'exploitation clinique. (MOSS, HALIE, LATNER, DE JONG (21 - 33).

- Immunologie : Les réactions croisées gênent ces techniques comme l'a montré SUSSMANN.

b) Actions d'inhibiteurs

Les différents isoenzymes peuvent être différenciés d'après leur sensibilité à l'action d'inhibiteurs physiques (chaleur), chimiques (chélateurs type EDTA), les acides aminés (phénylamine) urée.

c) Spécificité du substrat

La 5'NT se sépare par là des différents isoenzymes en exerçant son activité estérasique sur un nucléotide privilégié, la 5'AMP. Cette spécificité de substrat est à la base des différentes méthodes de dosage de l'activité de la 5'NT.

3 GROUPES DE METHODES

Procédés de différenciation de protéïnes	Actions d'inhibiteurs		Spécificité du substrat
Electrophorèse (14, 13, 24, 27, 56, 53).	Chaleur	Agents chimiques chélateurs urée.	5' Nucléotidase

II - LA 5' NUCLEOTIDASE

Elle se différencie des autres phosphatases sur les caractères suivants :

- la spécificité de son substrat : les nucléotides phosphoryles au niveau du carbone 5 de leur pentose. C'est donc une 5' Ribonucleotide phosphohydrolase (42).

- une activité optimale en pH moins alcalin à 7,8.

Il faut noter que les PA sont elles capables d'hydrolyser les 5' nucléotides alors que les 5'Nucléotidases ne peut hydrolyser que les nucléotides. Ceci explique la nécessité, lors des mesures d'acticité des 5'NT, dans le sérum, de supprimer celle des PA autres. Elle est également ubiquitaire comme l'ont montré les études en microscopie électronique et les techniques histo-chimiques (46) (37). Les tissus particulièrement riches sont (41) : la Posthypophyse, le rein, et le testicule, le myocarde (où REIS l'avait isolée pour la première fois), les parois aortiques et le tissu nerveux. Enfin, le foie et l'os en sont également bien pourvus ; la concentration hépatique en PA serait de loin inférieure à celle en 5'NT.

- sur le plan chimique, il faut signaler encore un poids moléculaire qui serait supérieur à celui des autres phosphatases.

L'inhibition par l'ion Ni+ 0,01 N qui permet une mesure d'activité différentielle en présence de phosphatases autres.

III - VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DES PHOSPHATASES ALCALINES SERIQUES

Depuis les premiers travaux de ROBINSON (43 - 44), on connaît l'influence de la croissance sur le taux sérique de phosphatases. Le taux faible à la naissance, double au cours des deux premiers mois, puis reste stable jusqu'à trois ans. Il diminue ensuite très lentement jusqu'à la puberté. Le taux de l'adulte semble atteint vers 15 ans. Une bonne corrélation existe en période pré-pubertaire entre phosphatasémie et croissance osseuse. Le prématuré a des taux supérieurs à ceux de l'enfant à terme. Après 50 ans, il y a une légère augmentation.

Au cours de la grossesse (18), et surtout vers le troisième trimestre, il y a élévation parfois considérable et qui persiste 3 à 4 semaines après l'accouchement. Cette hyperphosphatasemie semble relever d'au moins deux éléments essentiels : l'accroissement des processus métaboliques au niveau du placenta et l'activité des noyaux d'ossification foetaux. Le régime alimentaire enfin, joue un rôle avec une baisse en période de jeûne et une élévation en période d'abondance alimentaire.
Dans ces circonstances physiologiques, les phosphatases alcalines globales subissent donc une augmentation notable pouvant poser un problème d'interprétation.

IV - VARIATIONS PATHOLOGIQUES

La littérature abonde en références et études sur le taux sérique des phosphatases alcalines et de leur usage clinique à travers deux chapitres essentiels, les affections osseuses et hépato-biliaires (20).

AFFECTIONS HEPATIQUES

Si depuis ROBERTS, KING et BODANSKY, l'hyperphosphatasémie est considérée comme un excellent critère de cholostase, les travaux concernant la 5' Nucléotidase et ses variations sont plus récents.

DIXON et PURDOM (15) ont attiré l'attention sur celle-ci, en 1954, en montrant son intérêt dans le diagnostic des affections hépato-pancréatiques.

KOWLESSAR (28) a repris ces travaux en 1961, affirmant alors la spécificité hépatique de la 5'Nucléotidase. L'étude électrophorétique en gel d'amidon a montré qu'il n'y avait qu'un seul pic correspondant à la 5'Nucléotidase, ce pic ne s'élevant qu'au cours des atteintes hépatiques.

HILL et SALMON sur 200 malades, ne constatent une augmentation de la 5'NT qu'en cas d'atteinte hépatique (23).

Les travaux expérimentaux ont renforcé cette opinion (35). Nous ne mentionnerons que le travail de BEL et Collaborateurs, parceque récent : chez le rat, après ligature du cholédoque, les 5'NT voient leur taux de base augmenter de 146 fois en moyenne, contre 27 fois pour la bilirubine (30).

Le problème est celui de la sensibilité respective des PA globales et de la 5'NT dans ces maladies hépato-biliaires.

AFFECTIONS OSSEUSES

Les variations sériques des phosphatases alcalines en pathologie osseuse ont fait l'objet de nombreux travaux d'où nous retiendrons les faits suivants :

RATHBUN en 1948, découvrait l'hypophosphatasie, maladie héréditaire de caractère récessif où existe un défaut de minéralisation du squelette avec effondrement de l'activité phosphatasique du sérum. C'est la seule affection où il existe une diminution de l'activité.

Le rachitisme, l'ostéomalacie, et ce, quelle qu'en soit l'origine étiologique sont connus pour élever le taux sérique de PA.

La maladie de Paget présente des augmentations si constantes qu'elles sont même un élément fondamental du diagnostic.

L'hyperparathyroïdisme primitif entraîne également une augmentation, même après ablation de la tumeur, témoignant ainsi essentiellement d'une activité constructrice.

Les métastases osseuses se répartissent en deux groupes, selon qu'elles sont ostéolytiques (taux normal) ou ostéoblastiques, avec augmentation importante.

Nous pouvons donc constater que le taux sérique des PA globales reflète en pathologie osseuse, une ostéoblastique activité importante (20).

Pour ces raisons, le taux sérique reste pratiquement normal au cours du myélome, de l'ostéoporose.

Il sera donc intéressant de suivre le comportement du taux de 5'NT dans ces maladies, sa constante normalité étant alors un argument en faveur de leur spécificité hépatique.

Note : Ce chapitre emprunte de larges extraits à l'article "Les phosphatases alcalines et acides en chimie clinique" par R. PERLES et R. MALLEIN in "Problèmes actuels de Biochimie appliquée" 4ème série 1972. Cet article publie 156 références bibliographiques sur les phosphatases en général.

- TECHNIQUES DE DOSAGE -

I - REVUE GENERALE DES TECHNIQUES

Parmi les phosphomonoestérases d'origine anatomique diverse, ayant une activité optimale en pH alcalin, il existe une phosphomonoestérase provenant de l'hépatocyte qui présente une affinité toute particulière pour un substrat privilégié : le 5' A.M.P. (5' Adénosine monophosphate).

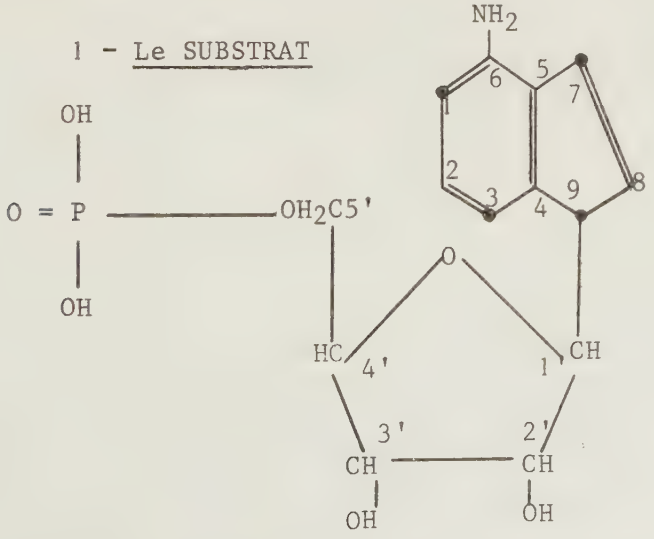
Cette affinité enzyme-substrat est privilégiée certes, mais non exclusive, et les phosphatases alcalines d'origine osseuse notamment, ont sur la 5' A.M.P., une activité non négligeable qu'il est nécessaire de neutraliser ou de réduire par des artifices variables selon les protocoles opératoires proposés.

En pratique, sous le nom de "dosage de la 5'N.T.", le biologiste donne au clinicien un chiffre qui exprime :

- le nombre de micromoles de 5'A.M.P. hydrolysées en une minute par un litre de sérum,
- à 37° C qui est la température adoptée par tous les auteurs,
- à un pH de 7,5 ou 7,9,
- par l'enzyme d'origine hépatique,
- l'activité des autres phosphatases alcalines sur le même substrat étant soit inhibée, soit soustraite.

Comment le biologiste satisfait-il les termes de ce contrat tacite passé avec le clinicien ?

1 - Le SUBSTRAT

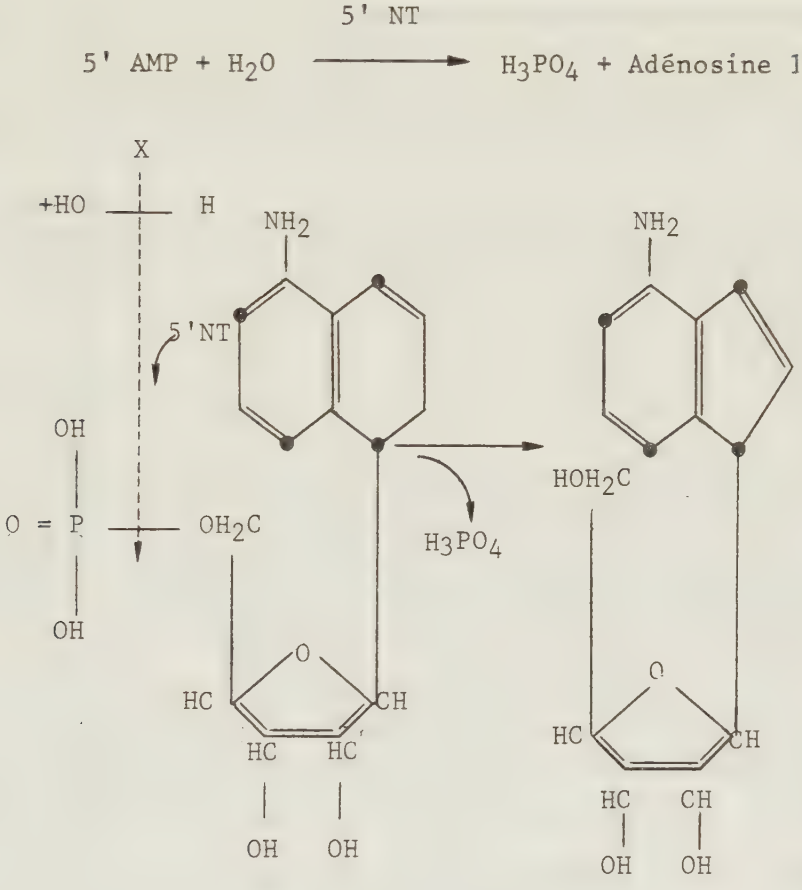


Sur l'hétérocycle de l'adénine, les sommets carbonés ne sont pas représentés et les atomes d'azote sont représentés par le signe.

La 5'A.M.P. c'est un monoester de l'acide phosphorique et de l'adénosine : l'acide phosphorique estérifie le carbone 5' du Ribose, c'est-à-dire le carbone extracyclique porteur d'une fonction alcool primaire.

2 - LA REACTION ENZYMATIQUE

La 5' N.T.agit en déphosphorylant la 5' A.M.P. pour donner par hydrolyse de l'ester, de l'adénosine libre :



	Incubation	θ +	Tampon	pH	VF/VS +
Th. DIXON et PURDOM 1954			Barbital Bétaglycérophosphate HCl	7,5	
CAMPBELL 1962	30 mm	37°	Barbital HCl	7,5	18/2
BELFIELD et GOLDBERG 1968	50 mm	37°	Tris. HCl	7,9	60/I
PERSIJN et VAN DER SLYK 1970	60 mm	37°	Barbital de Na HCl	7,5	11/I
JONCQUIERT	60 mm	38°	Barbital, Bétaglycérophosphate, HCl	7,8	108/5

+ La concentration molaire indiquée est celle obtenue dans le volume final, donc dans le milieu réactionnel.

L'examen de la littérature publiée jusqu'à ce jour, fait apparaître que les conditions d'optimalisation de la réaction n'ont encore fait l'objet que d'études fragmentaires.

- Tous les auteurs utilisent un tampon barbital sodique/HCl sauf BELFIELD et GOLDBERG (5) qui utilisent un tampon TRIS/HCl.

- La force ionique du milieu réactionnel est très variable comme le fait apparaître le tableau I.

- En fait, si un tampon phosphate a priori défavorable est à exclure, une étude systématique d'autres tampons possibles devrait être entreprise qui ferait peut-être apparaître un système tampon plus favorable que les autres, qui mériterait seul d'être retenu. A notre connaissance, une telle étude systématique n'a jamais été entreprise.

- Il est vrai que la plupart des publications consultées émanent d'auteurs anglo-saxons, et que c'est la Société Allemande de Biologie Clinique qui a pris l'initiative de l'optimalisation des réactions enzymatiques.

- Une fois le meilleur tampon reconnu, il faudrait également déterminer la force ionique optimale.

- Le choix du pH optimal mériterait aussi d'être réétudié. En fait, REIS (42) cité par DIXON (4) a démontré en 1951 que la phosphatase alcaline d'origine osseuse était très défavorisée à pH 7,5 alors que la 5' N.T. d'origine hépatique, conservait toute son activité au même pH. Aucun des auteurs suivants ne semble avoir sérieusement repris cette étude. Tous, ont probablement admis, sans discussion préalable, les conclucions de REIS.

- Le rapport de concentration enzyme/substrat n'a fait l'objet d'aucune étude sérieuse. Sans doute parce qu'une telle étude ne peut être entreprise avec commodité que si l'on possède une technique permettant l'enregistrement en continu de la cinétique de la réaction. Le tableau I fait apparaître une grande variation d'un protocole à l'autre, du rapport :

$$\frac{\text{Volume final du milieu réactionnel}}{\text{Volume de la prise d'essai de sérum.}}$$

Le même tableau fait apparaître également une grande variation de la concentration en substrat du milieu réactionnel. En conséquence, il est certain que le rapport enzyme/substrat varie dans des proportions considérables d'un protocole à l'autre et il n'est pas certain que la réaction possède toujours une cinétique d'ordre zéro dans tous les protocoles proposés. Ce qui est bien peu orthodoxe pour les techniques "end point" avec dosage terminal des métabolites formés.

Revenons à l'équation citée plus haut qui rend compte de la déphosphorylation de la 5' A.M.P. par la 5' N.T.

$$5'\ A.M.P. + H_2O \xrightarrow{5'\ N.T.} H_3\ Po_4 + \text{Adénosine}$$

Pour appréhender directement le phénomène qui se produit au cours de la réaction, le seul moyen est de doser l'ion $H\ Po_4^{2-}$ libéré. Le réactif doit être sensible car la quantité d'ion phosphate à doser est faible. Le choix se porte habituellement sur le réactif acide amino-naphto-sulfonique/ molybdate d'Ammonium (réactif très acide).

- protocole de Th. F. DIXON et M. PURDOM 1954 (15)
- protocole de D.M. CAMPBELL 1962 (12)
- protocole de LEYBOLD (32).

Dans les trois protocoles, la réaction est stoppée au bout d'un temps d'incubation à 37°C bien précis pour une défécation trichloracétique.

On dose alors le phosphore libéré au cours de la réaction par soustraction :

P du (sérum + tampon substrat incubés à 37°C)
Moins P (sérum + tampon substrat non incubé).

On est donc obligé par ce procédé de déterminer l'activité enzymatique par rapport à un seul point de référence (technique END-POINT). L'enregistrement d'une cinétique est exclu : il n'existe pas de réactif du phosphore donnant un chromogène photométrable au pH de la réaction qui révèlerait l'apparition du phosphate au fur et à mesure qu'il se forme.

3 - Utilisation d'une réaction enzymatique secondaire pour évaluer l'adénosine formée.

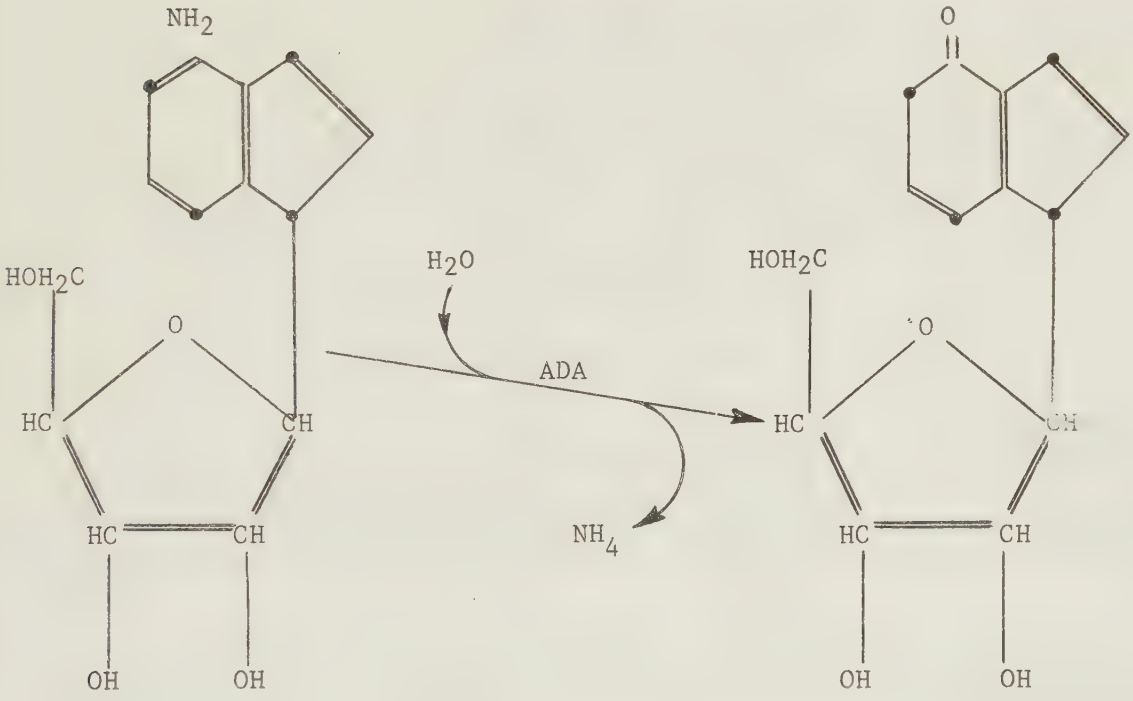
C'est une technique en deux temps :

1er temps: $5'A.M.P. + H_2O \xrightarrow{5'N.T.}$ Adénosine libre + H_3Po_4

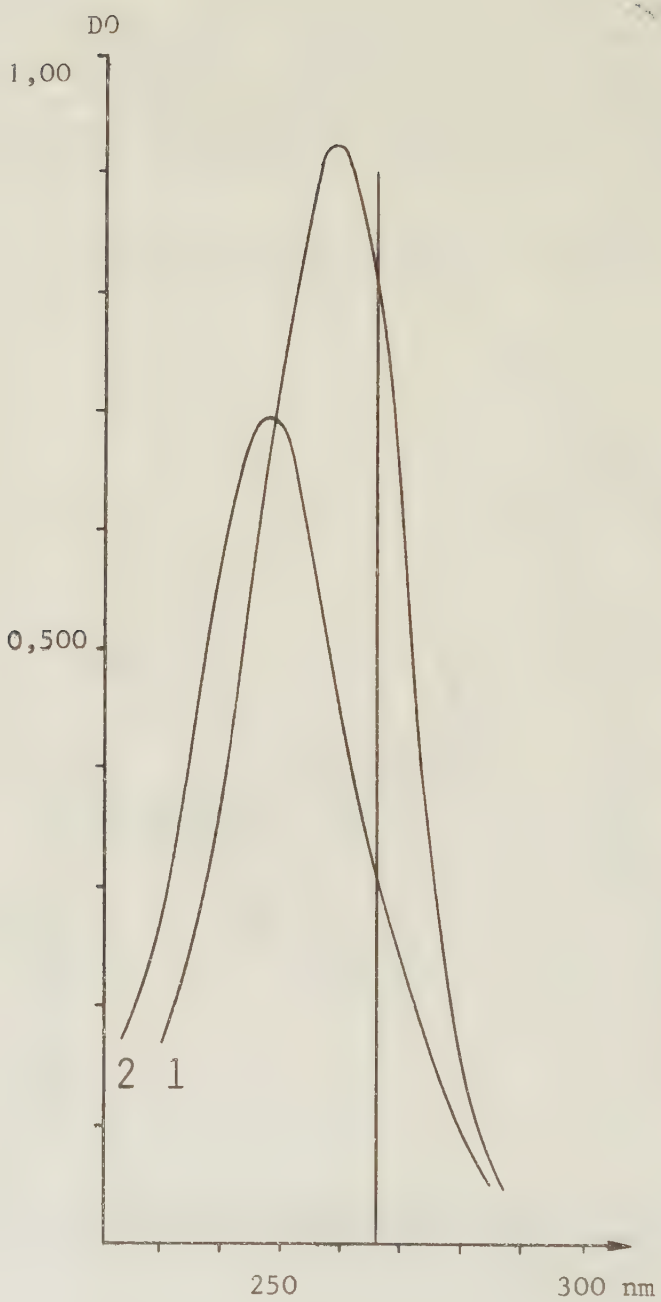
Dans ce dernier temps, l'enzyme est apportée par le sérum à doser. C'est la quantité d'enzyme présente dans la prise d'essai de sérum qui est le facteur limitant du rendement de la réaction. La 5'A.M.P. est dégradée à une vitesse constante qui est déterminée par la quantité d'enzyme disponible, seul facteur intéressant pour le clinicien.

2ème temps : Cette fois l'enzyme (Adénosine désaminase) est apportée sous forme de réactif et en excès de telle manière que l'adénosine libre formée dans le temps précédent, soit au fur et à mesure qu'elle apparaît dans le milieu immédiatement désaminée. Le facteur limitant du rendement de la seconde réaction, c'est uniquement la quantité d'adénosine libre formée au cours de la première réaction. Comme l'adénosine formée au cours de la première réaction est épuisée au fur et à mesure qu'elle se forme, le rendement global des deux réactions dépend donc exclusivement de la vitesse de la première réaction, donc de la quantité d'enzyme apportée par le sérum à expertiser.

La seconde réaction ou réaction révélatrice peut s'écrire :



Adénosine + H_2O —Adénosine désaminase→ Inosine + NH_4



SPECTRE D'ABSORPTION
EN ULTRA-VIOLET

1 - Adénosine

2 - Inosine

La différence de D.O.
la plus importante
entre les deux spectres
se situe à 265 nm.

L'estérification par de l'acide phosphorique du carbone 5' du ribose protège probablement la fonction amine portée par le carbone 6 de l'adénine car si l'adénosine désaminase est très active sur l'adénosine libre, elle est expérimentalement pratiquement sans action sur le 5' A.M.P., si bien que la réaction révélatrice n''est bien spécifique que de l'adénosine libre formée au cours de la réaction principale.

4 - L'appréciation du bilan des deux réactions

Elle peut se faire par différents moyens :

a) Techniques directes

On mesure directement la variation de densité optique à 265 . Nanomètres (nm) :

- soit au bout de 50 minutes d'incubation à 37° dans la technique "End-Point" initiale de BELFIELD et GOLDBERG.

- soit par un enregistrement continu de la densité optique en cuves thermostasées à 37° dans notre propre technique. Cette manière de procéder est justifiée par l'examen des spectres d'absorption de la 5'A.M.P. de l'Adénosine et de l'inosine.

b) Techniques indirectes

Dosage des ions NH_4 libérés dans le milieu par l'adénosine désaminase :

- par la réaction de BERTHELOT qui dose les ions Ammonium grâce à un réactif phénol-hypochlorite (7). Ce dosage peut être effectué par une technique manuelle (protocole PERSIJN et VAN DER SLIKE (38), ou encore, par une technique automatique en flux continu (JONCQUIERT, NYSSEN, DORCHE) (26).

- par une troisième réaction enzymatique : la glutamate deshydrogénase fixe les ions Ammonium sur l'alfaceto-glutarate. Cette réaction s'accompagne d'une consommation de Nicotinamide - Adénine Nucléotide réduite.

$$\text{Alfacetoglutarate} + NH_4 \longrightarrow \text{Glutanate} + H_2O$$

$$+ NADH + H^+ \longleftarrow + NAD^+$$

La variation de densité optique mesurée à 340 nm, et en continu (ou bien à 334 nm ou 336 nm avec une lampe à vapeur de mercure) mesure la consommation de Co- enzyme réduite, donc, la cinétique globale des trois réactions.

Le substrat (5'A.M.P.), l'adénosine-deaminase, la glutamate deshydrogénase, l'accepteur (l'alfaceto-glutarate), la Co-enzyme réduite ($NADH + H^+$), sont tous apportés enexces. Le seul facteur limitant est la 5'N.T., apportée par le sérum, donc la quantité de Co-enzyme réduite dépend uniquement de la vitesse de la réaction initiale.

Ce protocole, proposé également par BELFIELD et GOLDBERG (8), permet aussi l'évaluation de la cinétique enzymatique, directement mesurable à 340 nm, donc avec des appareils moins performants que pour une mesure à 265 nm. Malheureusement, il n'existe pas actuellement sur le marché de coffrets de réactifs correspondant à cette technique. La préparation des réactifs nécessaires est plus délicate que celle de notre protocole. Ce dernier protocole représente certainement une voie d'avenir intéressante.

5 - Le dosage spécifique de la 5'N.T.

Nous avons déjà dit que les différentes PA pouvaient hydrolyser (y compris la PA osseuse), la 5'A.M.P. Si l'on veut faire un dosage sélectif, il faut éliminer l'action des enzymes non spécifiques. On parvient à ce résultat par différents moyens :

a) tous les auteurs, après REIS, admettent qu'un pH de 7,5 ou 7,9 favorise la 5'N.T. et défavorise les PA non spécifiques par $Mg\ SO_4$ (1961).

b) CAMPBELL et Coll (1962) (12) inhibent la 5'N.T. par un sel de Nickel et font deux dosages :

- en l'absence de nickel, dosage de l'activité globale des PA sur la 5'A.M.P.

- en présence de nickel, évaluation de l'activité des PA non spécifiques.

- la 5'N.T. étant ensuite évaluée par différence.

c) DIXON et PURDOM (15), BELFIELD et GOLDBERG (5) saturent les sites enzymatiques de la PA osseuse par le bétaglycérophosphate, substrat, pour lequel la plupart des phosphomonoestérases n'ont qu'une affinité assez faible et celle de la 5'N.T. nulle (38, 39, 40).

Nous avons adopté ce protocole, utilisant le bétaglycérophosphate pour inhiber ou saturer les sites non spécifiques de la 5'A.M.P. La confrontation avec l'histoire clinique de nos malades, nous a prouvé que dans ces conditons :

- la PA d'origine osseuse était bien neutralisée,

- la PA d'origine placentaire également.

Mais, nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier la neutralisation éventuelle de l'enzyme intestinale.

II - DOSAGE DE LA 5' NUCLEOTIDASE

- Mesure de la cinétique enzymatique à 265 nm.

- Adaptation de la technique originale de BELFIELD et GOLDBERG (nature 219 73 1968).

PRINCIPE

a) Neutralisation de la phosphatase alcaline osseuse du sérum

- en travaillant à un pH loin de l'optimum de la phosphatase osseuse,

- et à 37°C qui n'est pas l'optimum thermique de l'enzyme, laquelle est partiellement inactivée à 37°C,

- enfin, en saturant les sites enzymatiques par le β glycéro-phosphate, substrat pour lequel l'enzyme hépatique n'offre pas d'affinité.

b) Hydrolyse de la 5'A.M.P. par la 5' N.T.

$$5'\ \text{A.M.P.} + H_{20} \xrightleftharpoons{5'\text{N.T.}} \text{Adénosine} + H_3\ Po4$$

c) Révélation de la précédente réaction par hydrolyse de l'adénosine

Par l'adénosine désaminase (A.D.A.)

$$\text{Adénosine} + H_2O \xrightleftharpoons{\text{A.D.A.}} \text{Inosine} + NH_3$$

d) Enregistrement en cuve thermostatée à 37°C de la viariation de densité optique pendant 5 minutes.

REACTIFS

1/ - Tampon Tris/HCl (Tris 0,1 M pH 7,9)

- Verser 6,06 g de Tris (hydroxyméthyl) amino-méthane (Réf. Boehringer n° 15 326) directement dans un bécher de verre de 150 ml.

- Ajouter environ 50 ml d'eau permutée et porter sur agitateur magnétique. La dissolution est rapide et complète.

- Tout en laissant le bécher sur agitateur magnétique et sous contrôle continu du pH (il est nécessaire de disposer d'un pH mètre stable

à bande étalée permettant une lecture précise). Ajouter HCl 1 N assez rapidement jusqu'à obtenir la valeur pH 7,9 (≃ 30 ml de HCl 1 N sont nécessaires).

- Verser le contenu du bécher en fiole jaugée de 500 ml avec les eaux de lavage et compléter au trait de jauge avec de l'eau permutée.

- Stocker en flacons de 100 ml environ.

- Conservation excellente plusieurs mois à la température du laboratoire si l'on prend soin de ne jamais pipeter directement dans les flacons.

2/ - Chlorure de Magnesium ($Mg\ Cl_2$ 0,1 M).

- Porter dans un bécher en verre de 150 ml, 0,403 g d'oxyde de magnésium pur p.a. (Réf. MERCK 5 866), en veillant à pulvériser totalement le moindre grumeau.

- Porter sur agitateur magnétique qu'on mettra en marche après avoir ajouté environ 30 ml d'eau permutée.

- Verser HCl 1 N goutte à goutte jusqu'à la dissolution complète. Si la solution d'HCl est exacte, il faut 20 ml d'HCL 1 N pour dissoudre 403 mg de MgO :

$$MgO + 2\ HCl \qquad Mg\ Cl_2 + H_2O$$

- Conservation plusieurs mois à la température du laboratoire, à condition de ne pas pipeter directement dans les flacons. Refaire le réactif si une contamination par un microorganisme se produit.

3/ - β Glycero-Phosphate de Na 0,15 M

- Dissoudre 4,725 g de β glycéro-phosphate de sodium, 5 1/2 H_2O (Réf. MERCK 8 382) dans l'eau permutée.

- Compléter à 100 ml avec de l'eau permutée.

- Se conserve 4 semaines à + 4°C.

- Ne jamais pipeter directement dans le flacon stock.

4/ - Adénosine-Désaminase (2 mg de protéines/ml).

Réf. Boehringer 15 346.

- Diluer une partie de la suspension avec 8 parties de tampon Tris/HCl pH 7,9.

5/ - Adénosine 5' Monophosphate 0,006 M

5'A.M.P. (Réf Boehringer 15 015) Sel disodique (P.M. = 499,2) : 300 mg

Eau permutée q.s.p. : 100 ml

- Répartir en tubes à hémolyse de polystyrène à raison de 1 ml par tube et congeler à -20°C.

- Conservation : plus de 6 mois à -20°C.

MODE OPERATOIRE

Dans un tube à essai :

- Tampon Tris/HCl	3 ml
- $MgCl_2$ 0,1 M	0,6 ml
- β glycéro-phosphate 0,15 M	0,6 ml
- Adénosine désaminase 2 mg/ml	0,05 ml
- Eau permutée	1,6 ml
- Sérum (ou plasma recueilli sur ANTIGLOT)	0,05 ml

Mélanger et placer 15 minutes au B.M. à 37° C. Puis :

5' A.M.P. 0,006 M	0,05 ml

Mélanger et porter au spectrophotomètre en cuve en quartz thermostatée à 37°C.

REGLAGE DE L'APPAREIL - Spectrophotomètre BECKMAN DB-GT

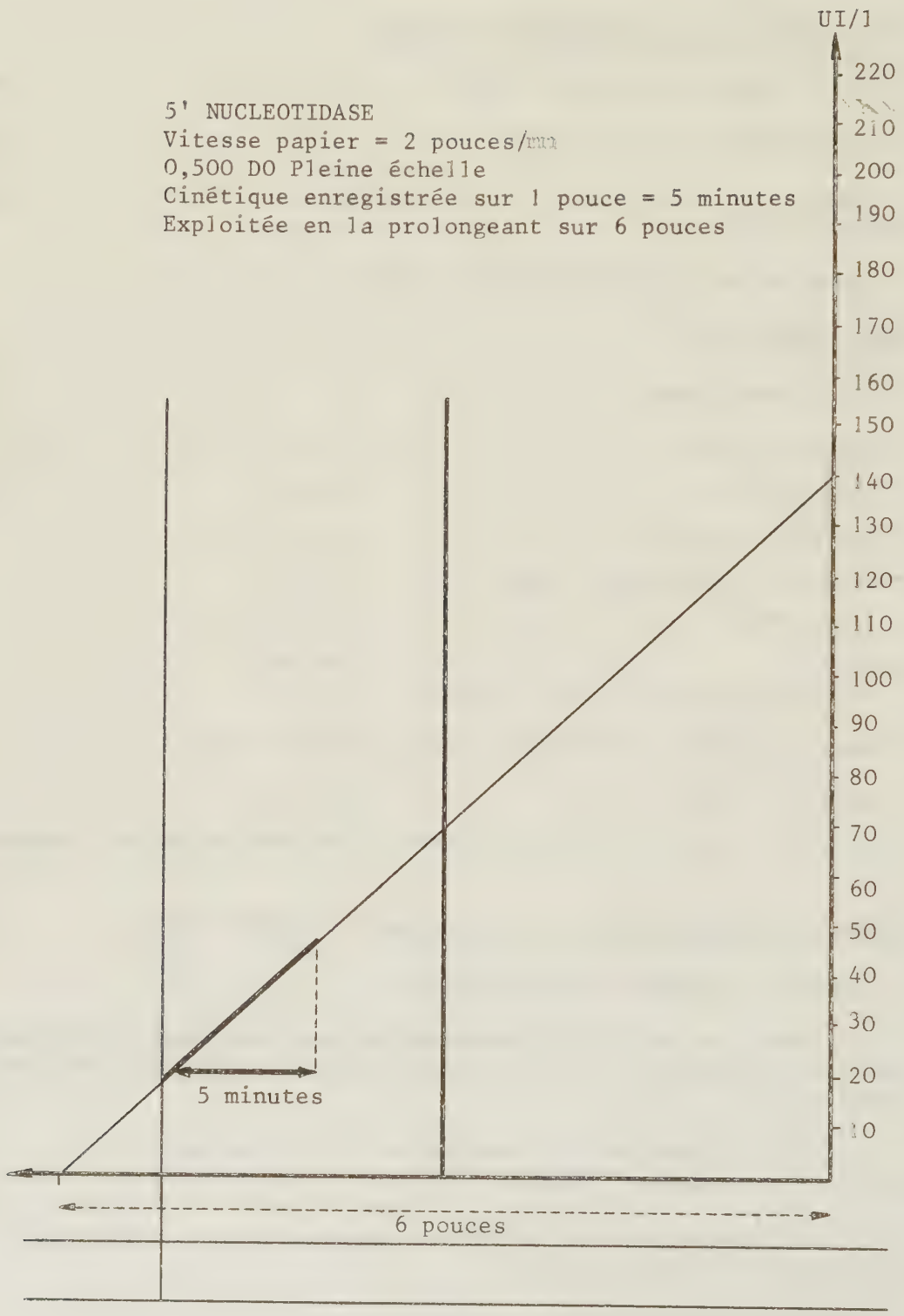
- Régler la longueur d'onde à 265 nm.

- La chambre de mesure est thermostatée avec une pompe HAAKE réglée sur 38°5, de façon à obtenir 37° dans la cuve, compte tenu des pertes caloriques en transmission.

- La cuve utilisée est une cuve HELLMA à circulation (Réf. alimentée par un "Transferator" GILSON.

- Le spectophotomètre est relié à un enregistreur 10 Pouces réglé pour afficher 0,500 D 0 pleine échelle.

- La vitesse de déroulement du papier est 0,2 pouces/minute.


5' NUCLEOTIDASE
Vitesse papier = 2 pouces/mn
0,500 DO Pleine échelle
Cinétique enregistrée sur 1 pouce = 5 minutes
Exploitée en la prolongeant sur 6 pouces
UI/l
220
210
200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
5 minutes
6 pouces

MANIPULATION

- Incubation du mélange tampon, sérum, bétaglycérophosphate pendant 15 minutes à 37°.

- Ajouter 0,05 ml de 5'A.M. 0,006 M à la pipette MARBURG, mélanger par 2 retournements successifs et transférer sans délai dans la cuve.

- L'appareil étant muni d'un décaleur d'origine (zéro-suppression), il est possible, quelle que soit la densité optique de départ, de ramener l'origine de la cinétique dans les limites d'utilisation de l'enregistreur.

- Enregistrement de la cinétique pendant 15 minutes.

- Prolonger la cinétique obtenue sur 6 pouces.

- Lecture directe de la valeur de l'activité enzymatique à l'aide d'une abaque sur support plastic transparent.

CALCUL

L'équation donnant l'activité enzymatique en milli-unités par millimètre ou, en unités internationales par litre, s'écrit :

$$\frac{\Delta \text{ D O } \quad 265/\text{minute}}{\varepsilon \times 10^{-6} \times d \times t} \times \frac{V_F}{V_S} = \text{x U.I/litre.}$$

Elle exprime le nombre de micro-môles de 5'A.M.P. consommées en une minute par 1 litre de sérum.

Δ DO = Variation de densité optique mesurée à 265 NM.

$\varepsilon_{10^{-6}}$ = Différence de densité optique à 265 nm entre une solution 1 µM d'adénosine et une solution 1 µM d'inosine = 8 millièmes de DO.

d = trajet optique de la cuve = 1 cm.

t = durée de la réaction enregistrée = 5 minutes.

V_F = Volume final, tous les réactifs étant présents = 5,95 ml.

V_S = Volume de sérum, présent dans le milieu réaction = 0,05 ml.

Le choix de 265 nm est justifié par l'examen des spectres d'absorption comparés de l'adénosine et de l'inosine : à cette longueur d'onde, la différence d'absorption est la plus importante et, donc la différence de sensibilité.

A titre d'exemple, voivi une détermination par l'abaque de l'activité sérique d'une malade :

- en trait fin, est figuré l'abaque, en plastique transparent,

- en gros trait, l'enregistrement effectif pendant 5 minutes,

- la prolongation en trait fin jusqu'à 6 pouces, donne l'activité exprimée par l'abaque,

- papier enregistreur non figuré.

NOTE :

Des dosages comparés en double aveugle avec la méthode de CAMPBELL et celle de Madame JONCQUIERT, ont été pratiqués pour une vingtaine de sérums avec résultats concordants. Ce qui a permis de vérifier l'exactitude de la détermination à l'aide d'une abaque.

III - DOSAGE DES PHOSPHATASES ALCALINES

Nous utilisons les coffrets ROCHE "DIAGNOSTICA" adaptés à l'analyseur de taux de réactions LKB 8600.

PRINCIPE

Hydrolyse du paranitrophénylphosphate en phosphate et en paranitrophénol, jaune au pH de la réaction, maximum d'absorption : 410 nm.

REACTIFS

Tampon glycine 333mμ , Mg Cl_2 3,33 mμ.

Substrat pnp 55μM par comprimé.

REACTION

Tampon 1000 μl.
Sérum 20 μl.
Réactif de démarrage (substrat) 200 μl.

- DEUXIEME PARTIE -

GENERALITES

SUJETS TEMOINS ET GESTATION

AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES

AFFECTIONS OSSEUSES

PATHOLOGIE GENERALE.

- GENERALITES -

Dans cette partie, nous exposons les résultats obtenus, à travers la pathologie en comparant pour un même sujet le taux sérique des PA globales et celui de la 5'N.T.

Les malades appartenaient aux différents services du Centre Hospitalier de Bourg. Les sérums ont été recueillis parallèlement sur un même échantillon sanguin. Les dosages ont été faits au laboratoire de Bourg exclusivement, même pour les malades de Saint-Etienne, en ce qui concerne la 5' Nucléotidase alors que les PA faisaient l'objet d'un double dosage, à Bourg et à Saint-Etienne.

656 dosages représentant 484 malades ont ainsi été étudiés. Le rapprochement de ces deux chiffres pose d'emblée un problème méthodologique. En effet, pour un sujet ayant plusieurs dosages, lequel fallait-il retenir ? Il y a des cas où le dossier permettait de choisir un chiffre car il correspondait le mieux à la phase typique de l'affection présentée par le sujet. Ceci n'a pas toujours été possible car chez d'autres, sans modification notable de l'état clinique, et parfois à moins d'une semaine d'intervalle, les taux sériques des deux enzymes s'étaient notablement modifiés. Dans ces cas, nous avons intégré à nos calculs tous les résultats d'un même sujet, n'excluant que ceux qui signifiaient une guérison. Donc, nos calculs ne sont qu'un reflet de cette réalité mouvante que semble être le taux sérique des deux enzymes en cas d'élévation.

Les dosages successifs nous ont pourtant permis, dans des maladies au long cours, de suivre les fluctuations de ces taux sériques.

CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

- Age : limites extrêmes : 2 mois à 91 ans.

- Sexe : homme : 270 sujets - femmes : 214 sujets.

- Pathologie : Affections hépato-biliaires : 277 malades
  Affections osseuses : 47 malades
  Pathologie autre : 74 malades
  Témoins : 66 sujets
  Gestation : 20 sujets

- 14 enfants d'âge inférieur à 18 ans figurent uniquement au chapitre pathologie, ayant été exclus pour des raisons évidentes, des sujets témoins.

- SUJETS TEMOINS -

A - MATERIEL

Soixante-six sujets ont été examinés et considérés comme indemnes de toute affection décelable cliniquement ou biologiquement. Les limites extrêmes vont de 21 ans à 84 ans sur le plan de l'âge. Il y avait 43 hommes et 23 femmes. Ont volontairement été exclus, les sujets d'âge inférieur à 21 ans et les femmes enceintes, que nous envisageons en fin de chapitre. Il n'existe pas, nous a -t-il semblé d'influence de l'âge et du sexe dans le groupe sus-défini, en ce qui concerne le taux sérique de 5' N.T. et de Phosphatases alcalines qui ont été prélevées et dosées parallèlement. Ceci a été observé par différents auteurs (17), mais une étude par tranche d'âge aurait peut-être plus de poids. L'étude a été menée selon les méthodes statistiques habituelles, avec recherche de la moyenne arithmétique, de la variance et de l'écart type. Les valeurs normales seront celles comprises entre M $\pm$ 26.

B - RESULTATS

PHOSPHATASES ALCALINES	5'NUCLEOTIDASE	
66	66	Nombre de dosages
1986,6	679,8	Somme des valeurs trouvées
5766	1078	Somme du carré des écarts
30,1	10,3	Moyenne arithmétique
88	16,5	Sigma au carré
9,25	4	Sigma
30,1 $\pm$ 2 (9,25)	10,3 $\pm$ 2 (4)	Valeurs normales comprises
48 U.I	18,3 UI	Limite supérieure

FLECHAIRE, dans sa thèse (19) estime lui, qu'il s'agit plus d'une répartition pluri-modale que d'une répartition gaussienne. En pratique, il nous est apparu que ce dernier mode permettait d'intégrer tous nos résultats et de fixer à 18 UI/l, la limite supérieure de la normale : chiffre qui n'était dépassé qu'une fois 522) sans explication dans cette série de témoins. Le chiffre le plus représenté étant 10 et 64 sujets étaient en deçà de 18 UI/l.

C - DISCUSSION

Comme indiqué dans la première partie (Méthodes de dosage), tant pour les PA que les 5' N.T., les valeurs moyennes et les limites supérieures de la normale varient avec la technique utilisée, bien qu'exprimées en Unités Internationales par tous les auteurs, il faut chaque fois, pour apprécier celles-ci, se référer aux méthodes de dosage employées. En ce qui concerne les 5'N.T., nous pouvons seulement comparer nos résultats à ceux des auteurs ayant utilisé des techniques voisines, celles de CAMPBELL et KING (12).

- LEJEUNE, BOUVIER et Coll. trouvent sur une série de 152 témoins adultes, un taux inférieur à 17 UI chez 138 d'entre eux. Ils considèrent comme limites ceux compris entre 17 et 25 UI (29).

- PAPPO, CHRISTOPHEROV et Coll. (36) analysant 86 sujets normaux, situent par la même méthode, la valeur moyenne à 10, 7 UI, la limite supérieure étant fixée à 17 (Référence :

- LENGLET, BEL et Coll. obtiennent une valeur différente dans deux catégories de sujets témoins.

1/ - 54 sujets donneurs de sang, des deux sexes, âgés de 20 à 50 ans, ont une valeur moyenne de 5'N.T = 5,86 UI $\pm$ 2,93 x 2.

2/ - 149 sujets malades, porteurs d'une affection présumée non hépato-biliaire ont une valeur moyenne = 9,38 UI/l $\pm$ 7,2 x 2.

La différence entre les deux catégories est statistiquement significative (test : $nA + nB \geqslant 30$ $p < ^{-5}$) sans que ces auteurs puissent en donner une explication. La valeur supérieure normale est établie à 16 UI/l. CAMPBELL et KING enfin, promoteurs de la méthode, retiennent comme normales, les valeurs inférieures à 15 UI/l.

D - CONCLUSIONS

Nous retrouvons donc les valeurs communément admises pour limite supérieure, par les différents auteurs s'inspirant de la méthode CAMPBELL et KING.

A - MATERIEL. 20 femmes enceintes représentant 24 dosages ont été examinées.

NOM	AGE	SEXE	N° DOSSIER	P.A.	5' NT	PATHOLOGIE
1.BEL...T	29 ans	F	73 F 748	145	23	Grossesse de 7 mois Thyphoïde
2.BER...G.	23 ans	F	Mat I	88	13	A terme
3.BER...J.	29 ans	F	Mat	340	23	A terme
4.DEO...R.	25 ans	F	Mat	78	9	Grossesse de 8 mois
5.JAN...B.	27 ans	F	Mat	42	7	Grossesse de 8 mois
6.MOR...G.	24 ans	F	Mat	110	8	A terme
7.PER...A.	27 ans	F	Pneumo 73 F 411	77	10	Carcinome tyroïdien révélé par des adénopathies susclaviculaires et médiastinales. Grossesse à 6 mois 1/2
8.RAP...E.	23 ans	F	Mat	15	6	2 mois de grossesse
9.ROD...M.	30 ans	F	72 F 487	80 86 86 75 105	16 20 42 30 34	Grossesse de 6 mois 1e gross.:subictère et prurit au 3e mois. Pas de diagnostic formel car pas de dosage initial de transaminase.
10.MOR...G.	28 ans	F	Mat 74	110	14	A terme
11.GUI...M.	24 ans	F	Mat 74	53	7	Grossesse de 6 mois
12.BEL...AL.	21 ans	F	Mat 74	75	11	Grossesse de 8 mois
13.VIA...Y.	23 ans	F	Mat 74	67	11	Dysgravidie de 7 mois
14.LAI...Y.	22 ans	F	Mat 74	74	7	Grossesse de 6 mois
15.NAQ...D.	28 ans	F	Mat 74	72	5	Grossesse de 8 mois
16.MOR...A.	23 ans	F	Mat 74	39	12	Grossesse de 6 mois
17.KHE...K	29 ans	F	Mat 74	19	8	3 mois de gestation
18.AYA...Z	32 ans	F	Mat 74	50	8	6 mois de gestation
19.RAM...Y.		F	Mat 74	64	18	8 mois de gestation
20.CAL...M.		F	Mat 74	32	5	7 mois de gestation

B - DISCUSSION

Dans notre série de dosages sur la femme enceinte, nous faisons deux constatations :

1/ L'élévation pratiquement constante (sur 20 cas) du taux sérique des PA qui dans notre série varie de 53 à 340 avec une moyenne qui s'établit à : 82 UI/1.

2/ L'absence d'élévation du taux de 5'N.T. parallèlement aux taux des PA.

Les deux cas où nous constatons une élévation du taux de 5'N.T. correspondent à une pathologie surajoutée :

a) Ictère mal étiqueté du fait de l'absence d'un dosage initial de transaminases. L'ictère gravidique récidivant ne peut non plus être éliminé, vu les antécédents. La cholostase était patente, et la 5'N.T. s'élevait classiquement.

b) Typhoïde chez la deuxième malade, donc il faudrait discuter une atteinte hépatique transitoire.

En l'absence de pathologie surajoutée, le taux des 5'N.T. reste donc stable pendant la gestation. Nous retrouvons ici l'opinion de SEITNIDIS, MOSS et Coll (47), qui, comparant les taux sériques de PA et de 5'N.T. chez 52 femmes enceintes, trouvent une constante élévation des premières et un taux toujours inférieur à la limite supérieure de la normale pour les deuxièmes.

C - CONCLUSIONS

Il nous apparaît donc que dans les cas de femmes enceintes, en particulier dans la deuxième partie de la grossesse, le taux sérique de PA a moins de valeur que celui des 5' N.T. pour l'affirmation d'une cholostase. L'intérêt clinique est donc à exploiter dans les cas rares, où il faut bien l'avouer, où le problème se pose.

- DEUXIEME CHAPITRE -

AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES

I - AFFECTION DU PARENCHYME HEPATIQUE

A - L'ETHYLYSME

I - L'éthylisme chronique

II - Cirrhoses compensées

III - Cirrhoses décompensées

IV - Discussion

V - Conclusions

B - LES HEPATITES VIRALES

C - CANCERS DU FOIE

I - Métastases hépatiques

II - Cancer primitif

III - Hépatomégalie

D - CIRRHOSES BILIAIRES PRIMITIVES

E - PARASITOSES

F - CONCLUSIONS

A - ETHYLISME

I - ETHYLISME CHRONIQUE

II - CIRRHOSES COMPENSEES

III - CIRRHOSES DECOMPENSEES

I - ETHYLISME CHRONIQUE.

Les sujets éthyliques présentaient toutes les variétés d'atteinte hépatique, mais nous avons dû les grouper en trois catégories.

1/ - Sujets présentant une hépatomégalie d'origine éthylique certaine, avec peu ou pas d'altérations biologiques hépatiques, en particulier :

- Taux de prothrombine supérieur à 70 %,
- Electrophorèse normale,
- Rétention minime ou nulle de la Bromo-Sulfone-Phtaleïne.

Ce groupe n'ayant pu être biopsié, il nous est impossible de faire la part des sujets présentant histologiquement un foie normal ou stéatosique.

50 sujets équivalent à 50 dosages ont été étudiés. Leur âge allant de 30 à 79 ans. 43 étaient des hommes. Aucun d'entre eux ne présentait une pathologie osseuse connue.

Dans ce lot, les valeurs extrêmes pour les 5'N.T. étaient 6 UI/1 et 35 UI/1. La valeur moyenne : 13,08 IU/I. Par rapport à la moyenne de nos témoins, l'élévation est minime, tant en ce qui concerne les PA que les 5'N.T. Cependant, intervenant en dehors de toute autre altération biologique, on peut considérer qu'il s'agit d'un argument en faveur d'une atteinte hépatique due à l'intoxication éthylique.

TABLEAU N° 1 en UI/1.

	PA.	5'N.T.
Nombre de dosages	50	50
Nombre de sujets	50	50
X	57,14	13,08
6	10,27	5,64
Coefficient de corrélation	Aucune corrélation 0,08	
Valeur maximale	75 UI/1	35
Valeur minimale	26 UI/1	6

II - SUJETS PRESENTANT UNE CIRRHOSE HEPATIQUE DITE COMPENSEE

A - Matériel

40 dosages - 33 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N°DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BEG...J	66	M	72 H 622	75	18	Cirrhose éthylique compensée
2 BER...CH	60	M	C.E.800	54	15	Cirrhose éthylique
3 BRU...M	44	M	72 H 702	54 56	17 12	Cirrhose éthylique et insuffisance respiratoire chronique.
4 BRU...N	71	M	Médecine	56	12	Cirrhose éthylique compensée
5 BRU...S	42	M	73 H 667	60	19	Ethylisme chronique
6 BOU...M	50	M	73 H 914	50	16	Ethylisme chronique ; anémie par carence en acide folique
7 CAM...L	51	M	72 H 606	70	16	Ethylisme chronique. Insuffisance cardiaque
8 CHA...R	60	M	72 H 449	95	40	Cirrhose compensée
9 DES...M	72	M	64 H 232	60	46	Cirrhose éthylique compensée
10 DAR...M	41	M	72 H 407	67	49	Cirrhose éthylique compensée + leptospirose ictéro-hémorragique
11 DES...J	67	M	71 H 376 Pneumo	50	28	Cirrhose éthylique compensée Bronchite chronique

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
12 DRU...F	60	M	72 H 749	82	61	Cirrhose compensée
13... DUR...J	62	M	72 H 188 Pneumo	69	10	Cirrhose éthylique compensée + insuffisance respiratoire chronique
14 ECO...R	72	M	73 H 916	73	35	Cirrhose éthylique chronique
15 FAV...A	50	M	73 H 941	55	3	Cirrhose alcoolique compensée Hypertension portale
16 FAV...E	69	M	72 H 433 Pneumo	75	41	Cirrhose éthylique compensée
17 FER...P	62	M	72 H 392	50	44	Cirrhose éthylique compensée
18 GEO...J	53	M	73 H 689	80	64	Cirrhose compensée
19 GIA...C	65	F	73 F 463	67	32	Cirrhose éthylique compensée
20 GOR...J	76	F	62 F 91	75	17	Cirrhose compensée
21 LAR...H	61	M	72 H CHIR	71	17	Cirrhose compensée
22 LOM...C	50	M	72 H 522	90 62	75 36	Cirrhose éthylique compensée + Syndrome Launois Bensaude
23 MAS...E	63	M	69 H 197	64	17	Cirrhose éthylique compensée + tuberculose pulmonaire excavée
24 MEU...M	59	M	73 H 878	65	33	Cirrhose éthylique hypertrophique. Diabète. Hypertension portale Ictère conjonctival.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
25 MIG...F	70	M	Médecine IV	55 55 53	21 29 60	Cirrhose éthylique compensée + insuffisance cardiaque par valvulo pathie mitrale.
26 PEL...J	60	M	72 H 367 Pneumo	28	16	Cirrhose compensée
27 PER...R	45	M	73 H 533 Pneumo	53	16	Cirrhose éthylique compensée
28 PER...M	32	M	73 H 529	50	16	Ethylisme chronique. Cirrhose compensée
29 PET...Y	49	M	67 H 845	75 53	46 24	Cirrhose éthylique compensée
30 PUT...F	62	M	72 H 591	70	8	Ethylisme chronique. Cirrhose compensée
31 RIV...J	59	M	73 H 869	122 110	58 14	Cirrhose compensée
32 SAM...M	64	M	73 H 677	58	24	Ethylisme chronique ; myocardite chronique + insuffisance respiratoire
33 CHA...A	51	M	73 H 800	90 48	65 18	Cirrhose éthylique compensée

40 dosages ont été pratiqués sur 33 sujets pour lesquels ce diagnostic avait été porté essentiellement sur les examens biologiques. La confirmation laparoscopique ou biopsique n'est intervenur que quatre fois et la scintigraphie aucune. Les perturbations retenues sont très classiquement :

- Taux de prothrombine inférieur à 70,

- Perturbations électrophorétiques significatives.

  Chute de l'albumine. Augmentation des gammaglobulines, voire des Béta (avec ou sans bloc). Rapport S/G inférieur à 1. Rétention importante de la B S P.

29 hommes et 4 femmes de 39 à 69 ans forment ce groupe.

B - Résultats

a) la valeur moyenne se situe à environ 66 UI pour les PA ;

   Les valeurs extrêmes se situent à 28 et à 122 UI.

b) La valeur moyenne se situe à 29,7 pour les 5'N.T.

   Les valeurs extrêmes se situent à 3 et à 75 UI.

TABLEAU N° 2

	PA	5'N.T.
Nombre de dosages	40	40
Nombre de sujets	30	30
X	66,13	29,7
6	17,73	18,5
Coefficient de corrélation	Aucune corrélation 0,46	
Valeur maximale	122	75
Valeur minimale	28	3

III - SUJETS PRESENTANT UNE CIRRHOSE DECOMPENSEE

A - Matériel

41 dosages 27 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T	PATHOLOGIE
1 ALL...A	47	M	72 H 505 Pneumo	43	19	Cirrhose éthylique décompensée + Bronchite chronique
2 BAD...E	75	M	73 H 815	108 110	50 60	Cirrhose éthylique décompensée Décompensation oedemato-ascitique
3 CAB...A	48	F	73 F 419	74	8	Cirrhose éthylique. Décompensation ictéro-oedemato-ascitique
4 CAU...G	40	M	73 H 498	58 49 165	10	Cirrhose éthylique. Décompensation ictéro-oedemato-ascitique Coma hépatique terminal
5 CHA...G	76	M	68 H 473	68 80 51	32 22 33	Cirrhose éthylique. Décompensation ictéro-oedemato-ascitique
6 CHA...J	60	M	73 H 925	110 65	28 50	Cirrhose éthylique. Décompensation ictéro-oedemato-ascitique
7 CHA...S	61	F	69 F 536	55 52 51	46 21 16	Cirrhose éthylique. 2ème décompensation ictéro-oedemato-ascitique + delirium tremens
CON...G	49	M	73 H 699	57	30	Cirrhose éthylique. Décompensation ictéro-oedemato-ascitique

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T	PATHOLOGIE
9 DRA...F	50	M	73 H 52	90	44	Ethylisme chronique. Métastases néo-chroniques. Ascite de décompensation (cirrhose).
10 DUF...Y	71	M	2130 Chir.	80	8	Cirrhose éthylique. Décompensation oedemato-ascitique+insuffisance cardiaque ; post infarctus
11 FAV...E	61	M	72 H 190	70	11	Cirrhose éthylique décompensée à l'occasion d'une Bruxellose Ictère + ascite
12 FEL...P	70	M	70 H 404	56	22	Cirrhose éthylique. Décompensation oedemato-ascitique.
13 GRE...C	53	M	73 H 439	68	26	Cirrhose éthylique. Décompensation oedemato-ascitique
14 LAC...E	72	M	73 H1028	68	32	Décompensation ictéro-oedémato-ascitique
15 MAL...E	51	M	73 H2987 Chir.	95	21	Décompensation oedemato-ascitique, après pyloroplastie pour ulcère hémorragique de la portion pré-pylorique du bulbe. Foie cirrhotique athrophique à l'intervention
16 MEU...M	59	M	73 H 878	65	33	Cirrhose éthylique hypertrophique. Diabète. Hypertension portale. Sub-ictère conjonctival
17 MIC...R	64	M	73 H 901	93	6	Hématémèse sur hypertension portale. Décompensation oedemato-ascitique. 2aire.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T	PATHOLOGIE
18 MIR...M	60	M	73 H 991	65	21	hématémèse sur hypertension portale. Ascite minime
19 MOY...J	47	F	73 F 875	60	15	Décompensation ictéro-oedemato-ascitique
20 OPI...P	69	M	73 H 834	67	22	Décompensation oedemato-ascitique
21 PAR...A	63	M	73 H 686	95 98	52 18	Décompensation oedemato-ascitique
22 PER...A	53	M	73 H 654	30 160	8 50	Décompensation ictéro-oedemato ascitique
23 PEY...J	60	M	70 H 602	125	25	Décompensation ictéro-oedemato-ascitique
24 RAM...J	61	M	66 H 693	60	91	Décompensation oedemato-ascitique
25 RIC...V	75	F	73 H 583	68 220 230 150	20 20 74 37	Coma hépatique à l'occasion d'un épisode infectieux pulmonaire. Décompensation
26 ROU...R	55	M	73 H 980	53 56	15 12	Décompensation ictéro-oedemato-ascitique
27 SIM...E	61	M	72 H 560	55 46	44 44	Décompensation ictéro-ascitique

Ce groupe est le plus homogène car sur le plan anatomo-clinique, on a affaire à des sujets dont la déchéance hépatique est patente, ayant entraîné l'apparition d'un syndrome oedemato-ascitique avec sub-ictère ou ictère clinique.

Pour certains, une autre complication de l'hypertension portale a pu exister de façon concomittante ou une affection intercurrente, qui a classiquement parfois déclenché la décompensation. Nous avons également un cas de coma hépatique ayant suivi l'apparition de l'ascite. La bilirubine était supérieure ou égale à 30 mg.

B - Résultats

42 dosages représentant 27 sujets ont été analysés.

La valeur moyenne pour les 5'N.T. = 28,8 UI/1

Les valeurs extrêmes = 7 et 91 UI/1

La valeur moyenne pour les PA =

Les valeurs extrêmes = 43 UI/1 et 230 UI/1.

TABLEAU N° 3

	PA	5'N.T.
Nombre de dosages	42	42
Nombre de sujets	27	27
X	83,79	28,83
6	44,35	19,01
Coefficient de corrélation	Aucune corrélation 0,26	
Valeur maximale	230	91
Valeur minimale	43	6

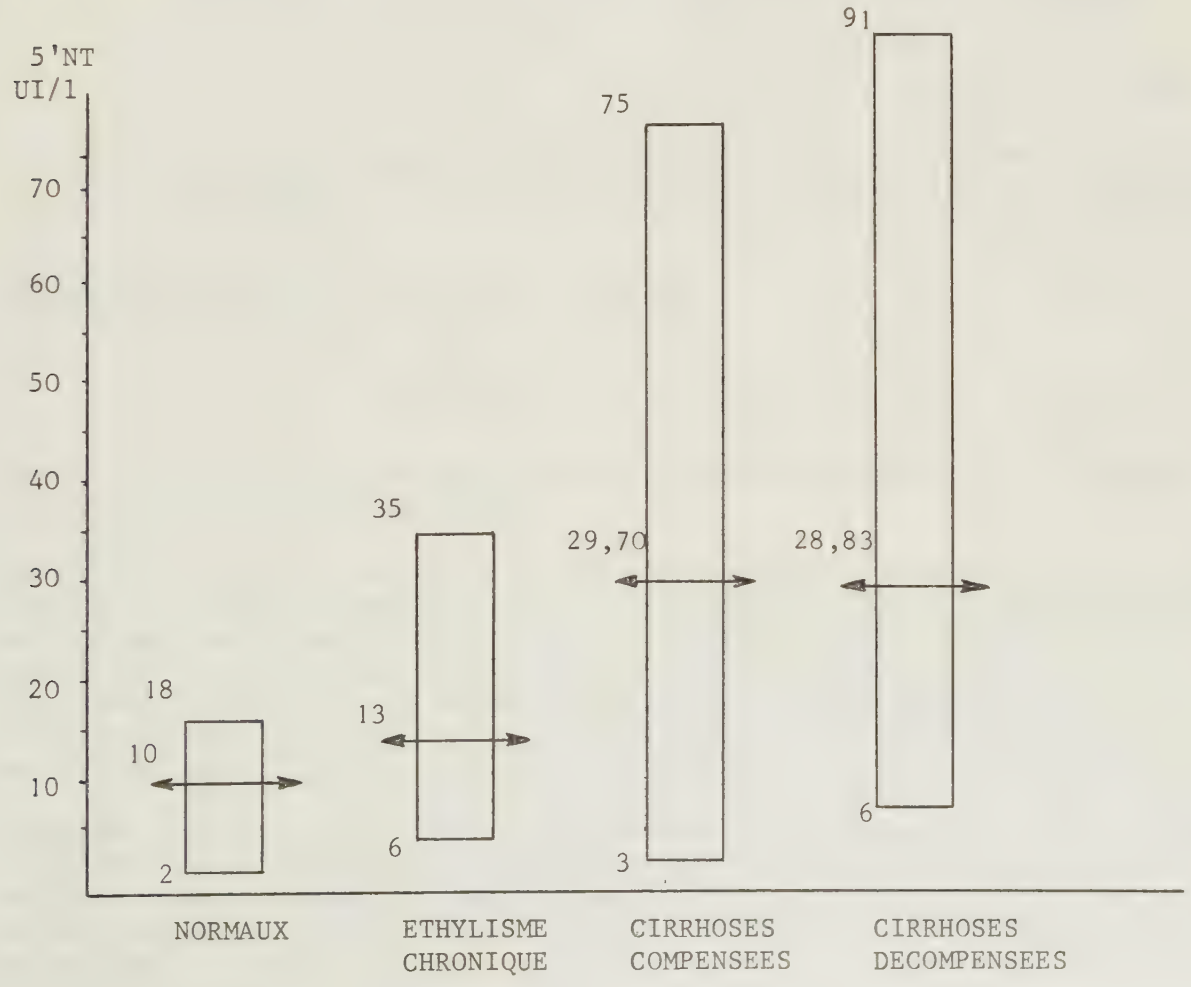
IV - DISCUSSION

Nous avons réuni dans le tableau, les différentes valeurs ainsi obtenues chez les sujets éthyliques et les sujets témoins. Dans notre série, nous constatons :

1/ - Les atteintes hépatiques par intoxication chronique même du stade de complications graves ne modifient que modérément, mais de façon assez constante le taux sérique de 5'N.T., parallèlement d'ailleurs à celui des PA totales.

2/ - Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les taux obtenus dans les cirrhoses compensées et décompensées.

3/ - La cholostase observée dans ce type d'affections est connue pour sa modération, les 5'N.T. ne font qu'objectiver ce fait bien connu en ce qui concerne les phosphatases alcalines.



VALEURS MOYENNES ET EXTREMES DE LA 5'N.T. CHEZ LES SUJETS ALCOOLIQUES ET NORMAUX

Nous retrouvons donc cette faible élévation du taux sérique 5'N.T. et de PA, signalée par les différents auteurs. Ainsi, PAPPO trouve dans 51,5 % des cirrhoses, une valeur normale, dans 37,5 %, une valeur comprise entre 17 et 34 UI/1. Dans 11 % des cas seulement, il trouve une valeur supérieure à 34 UI/1.

Un certain nombre de sujets ont des valeurs normales encore que sur des sujets ayant subi plusieurs dosages, nous constatons des variations qui sont tantôt au-dessus de la normale, tantôt, dans les limites de celle-ci.

Certains auteurs (LENGLET, BEL et Coll (30) trouvent, eux, en s'appuyant sur une définition anatomo-pathologique, des différentes manifestations hépatiques de l'éthylisme, plus rigoureuse (biopsie, scintigraphie), les chiffres suivants pour les valeurs moyennes de la 5'N.T. (Technique de CAMPBELL et KING).

- Stéatose : de degré variable, confirmé par ponction biospie hépatique :

  $X_{5'N.T.}$ = 14,3 UI/1 (s = 4,9 UI/1 sur 16 cas).

- Gros foie alcoolique : où manque vérification anatomique ou histologique de l'état du foie (correspondant donc à notre 1er groupe de malades), la valeur moyenne $X_{5'N.T.}$ = 10,8 UI/1 (s = 5,70 UI/1).

CIRRHOSE DECOMPENSEE : Cliniquement évidente .

Valeur moyenne 5'N.T. :

X 5'N.T. = 29,3 UI/1 (S = 28,7 UI/1). (44 cas).

Nous voyons que pour ces auteurs aussi, l'augmentation des 5'N.T. chez les alcooliques est modérée ou nulle.

Les valeurs trouvées pour notre groupe d'hépatomégalie par éthylisme chronique corroborent aussi les leurs, si l'on tient compte du fait que sous ce vocable se trouvent certainement des stéatases de différent degré évolutif. Par contre, si la valeur moyenne de 5'N.T. maximum est fixée, dans les cirrhoses compensées ou décompensées autour de 29,3 UI/1, nous ne retrouvons pas la différence significative entre cirrhosescompensées et décompensées, souligée par ces auteurs.

KOWLESSAR et Coll. (28) étudiant deux groupes de sujets porteurs d'une cirrhose de LAENNEC et d'ictériques, avec ou sans stéatose, trouvent dans le premier cas, une valeur moyenne de 5'N.T. à peu près égale au double de la limite supérieure chez les sujets normaux et dans le deuxième cas, égale au triple de celle-ci.

PAPPO et Coll. (36) sur 64 cirrhoses alcooliques sans précisions anatomiques ou cliniques supplémentaires, sauf la division en quatre groupes en fonction de la cholémie, ne trouvent que 11 % de cas où le taux de 5'N.T. dépasse 34 UI avec comme valeur maximale 61 UI/1 sur un dosage.

V - CONCLUSIONS

En conclusion, nous pouvons dire qu'à de très rares exceptions près (deux dans nos trois séries d'alcooliques), le taux de 5'N.T. ne dépasse jamais 3 à 4 fois la limite supérieure de la normale, soit 54 UI/1 à 72 UI/1, chez des sujets porteurs de lésions hépatiques d'origine éthylique.

B - LES HEPATITES VIRALES

LES HEPATITES VIRALES

A - Matériel

37 dosages - 24 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
BAR...Ph	7	M	Pédiatrie	67	16	Hépatite an-ictérique
BOU...M	78	F	73 F 235	115	105	Hépatite prolongée cholostatique (seringue).
BUI...M	66	F	72 F 505	67	51	Hépatite virale
CAG...D	19	M	73 H1029 Chir.	94	45	Hépatite virale (tableau d'appendicite au début)
COL...A	50	F	73 F 889	100 49 135	10 27 110	Hépatite virale prolongée sans suspicion d'hépatite active
CUL...L	40	F	73 F 515	86	16	Hépatite virale
FAR...JM	16	M	72 H 718	85	20	Hépatite virale
FAU...L	13	M	Pédiatrie	120	52	Hépatite virale
GIR...R	22	F	73 F 843	56	20	Hépatite virale au cours d'une 2ème grossesse (pas d'ictère à la 1ère) guérison en 15 jours ; normalisation biologique en 1 mois
GUE...AM	23	F	72 F 777	51	21	Hépatite virale
GUI...D	18	F	73 F 651	70	46	Hépatite virale

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
HAM...M	5	F	Pédiatrie	135	11	Hépatite virale
JEA...E	40	M	69 H 980	160 205 68	77 155 6	Hépatite virale cholostatique (laparoscopie) contrôle à 6 mois
MJA...M	33	M	73 H 688	61	18	Hépatite virale
MOI...G	58	F	72 F 582	108 105	46 66	Hépatite virale an-ictérique
MAR...M	84	F	72 F 432	142 60	51 27	Hépatite virale prolongée
NIC...Y	42	F	72 F 816	56 59	30 14	Hépatite virale prolongée active (biopsie)
ODE...J	24	M	72 H 6	100 55	26 31	Hépatite virale
PAC...Y	64	F	73 F 562	100	32	Hépatite forme mixte, cholostatique et cytolytique. Cholédoque normal. Persistance de l'ictère pendant 3 mois.
PIG...M	62	F	73 F 263	66	20	Hépatite virale
ROG...Y	18	F	73 F 659	100 104	11 102	Hépatite virale avec myalgies initiales intenses
URB...ML	44	F	72 F 807	52	51	Hépatite virale
VAL...A	12	M	Pédiatrie 72	116	21	Hépatite virale prolongée pendant 2 mois
VIA...J	53	F	64 F 319	86	22	Hépatite virale prolongée diabète insulino-dépendant.

B - Résultats

	PA	5'N.T.
Nombre de sujets	16	16
Nombre de dosages	19	19
X	83,26	35,21
6	25,04	23,24
Coefficient de corrélation	0,20	Aucune corrélation
Valeur maximale	135	102
Valeur minimale	51	11

C - Discussion

a) Hépatite virale connue bénigne

La valeur moyenne de la 5'N.T. la forme connue de la maladie se situe à 34 UI/1 ; avec pour valeurs extrêmes de PA : 11 UI/1 et 102 UI/1. Ces chiffres montrent une grande dispersion qui est confirmée par différents auteurs, de même que l'élévation modérée (en moyenne, un peu plus de deux fois la limite supérieure de la normale), de la valeur moyenne de 5'N.T. dans les hépatites. PAPPO et Coll. (36) dans une série de 24 cas représentant 45 dosages ont le même taux de 5'N.T. maximum à 85 (moyenne non établie). BELFIELD (6) sur 31 cas d'hépatite connue obtient comme taux sérique maximum 105 UI/1, la moyenne se situant à 24 UI/1, chiffre de beaucoup inférieure au nôtre, de même que la valeur moyenne trouvée par LENGLET, BEL et Coll. (30) : 26,6 UI/1. Nous n'avons pas d'explication de cette différence, en hausse entre nos chiffres et ceux sus-cités. Peut-être, est-il bon cependant de signaler que chez un même sujet, à une semaine d'intervalle, nous avons vu le taux sérique passer de 11 à 102, sans modification des PA concomitantes.

b) Hépatite virale prolongée (Ictère prolongé au-delà de 3 semaines).

Quatre sujets représentant neuf dosages ne permettent pas une étude statistique rigoureuse. La valeur moyenne de 5'N.T. se situe à

38 UI/1, chiffre assez comparable à celui obtenu pour les formes bénignes.

c) Hépatite cholostatique

Nos trois sujets présentaient un tableau clinique d'ictère par rétention avec transaminases élevées. Biologiquement, le syndrome rétentionnel était patent avec :

- cholestérol élevé
- bilirubine supérieure à 60 mg/l

L'évolution régressive et le contrôle secondaire de la liberté des voies biliaires extra-hépatiques ont confirmé nos diagnostics. Dans l'ensemble, le taux sérique de 5'N.T. est ici nettement plus élevé et de façon plus constante, que dans les deux formes précédentes. Nos cinq dosages constituent certe un bien faible échantillon, mais l'impression est que la cholostase augmente notablement le taux sérique de 5'N.T. dans ce type d'hépatite.

$\overline{X}$ 5'N.T. = 92 UI/1

$\overline{X}_{PA}$ = 164 UI/1.

d) Hépatite chronique active

Un cas unique ne peut avoir de valeur si ce n'est documentaire. L'augmentation du taux sérique de 5'N.T., comme celui des PA, est modérée. 30 et 14 UI/1 de 5'N.T., pour 56 et 59 UI/1 de PA. Cette modération est retrouvée par LENGLET, BELL et Coll. (5 cas d'hépatite active avec $\overline{X}$ = 16 UI/1.

D - CONCLUSION

Le taux sérique de 5'N.T. augmente modérément dans les hépatites bénignes, prolongées et actives, où classiquement, la cholostase est minime. Par contre, dans les formes cholostatiques de l'affection, les taux moyens sont nettement élevés pour la 5'N.T. qui varient comme ceux des PA globales.

C - CANCERS DU FOIE

I - METASTASES HEPATIQUES

II - CANCER PRIMITIF

III - HEPATOMEGALIE

I - METASTASES HEPATIQUES

A - Matériel

82 dosages - 46 sujets

D = 28
P = 5
G =
R = 2
X = 3

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'NT	PATHOLOGIE
1 AMI...R	63	M	73 H 456 Pneumo	160	113 D	Tableau de métastases multiples pulmonaires et cérébrales. Hépatomégalie. Kc primitif colon
2 BAJ...R	45	M	73 H1005	210	42 P	Cancer du poumon à petites cellules ictère sans hépatomégalie
3 BAS...A	77	M	72 H 571	52	9	Ictère par rétention chez un sujet porteur d'un néocolique
4 BEC...L	40	F	72 F 606 Pneumo	77	70 G	Hépatomégalie sans ictère, halstaeat pour cancer du sein en 1971
5 BER...D	41	M	72 H 432	87 170 430 340	48 200 230 244 D	Cancer de la jonction recto-sigmoïdienne. Nodule néoplasique en laparoscopie. Rétention biliaire (compression VBP ?)
6 BER...M	49	M	72 H 13	145	55 45 D	Cancer de l'estomac opéré ; ictère sans hépatomégalie

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	S'N.T.	PATHOLOGIE
7 BLA...J	72	M	73 H 715	53 80 88 98 150	14 24 24 37 45 D	Cancer du sigmoïde, hépatomégalie sans ictère
8 BUR...R	66	M	73 H 685	97	39 P	Métastases hépatiques d'un cancer pulmonaire (bronches, gros troncs)
9 CAR...D	46	F	73 F3647 Chir	61	37 G	Cancer du col de l'utérus. Métastase cérébrale. Hépatomégalie sans ictère
10 CAZ...A	62	M	69 M 534	360	58 D	Cancer gastrique. Hépatomégalie sans ictère
11 CHA...J	67	M	73 H 752	230	48 X	Métastases hépatiques sans origine définie
12 CHA...M	54	F	72 F 629	55 80 80	6 13 12 D	Cancer colique droit. Episode subictérique avec hépatomégalie
13 CHA...M	63	F	73 F 178	147	22 X	Hépatomégalie métastatique. Néo "X"
14 CLA...H	43	F	72 F 584	150	17 G	Tumeur de l'ovaire avec métastases pulmonaires. Hépatomégalie
15 COQ...M	85	M	73 M 669	106	16 D	Cancer de l'angle droit du colon sans signes cliniques de métastases.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
16 DER...F	60	F	73 F 698	165	25 D	Cancer infiltrant de l'estomac. Hépatomégalie isolée
17 DES...C	62	F	71 F 587	200	72 R	Cancer du rein droit. Hépatomégalie sans ictère
18 GAU..Ch	60	M	Annexe	78	118 D	Cancer de l'estomac. Hépatomégalie sans ictère
19 GON...C	69	F	73 F 557	115 95	36 19 D	Cancer de l'estomac avec hépatomégalie sans ictère
20 GUI...I	66	F	73 F 567	102 100 125	43 68 40 G	Cancer du sein stade III. Ascite. Métastases hépatiques et péritonéales.
21 JAC...J	70	M	72 M 781	125 170	40 52 D	Cancer du rectum. Hépatomégalie sans ictère
22 LED...M	60	F	72 F 500	110	32 X	Ictère avec aspect multilacunaire à la scintigraphie. Métastases d'un néo "X"
23 LEV...M	87	H	73 H3124	75	21 R	Cancer de vessie inopérable. Pas d'hépatomégalie ni d'ictère
24 MAC...M	56	F	70 F 414	55 88 125 110 88 85 58 380 170 260	22 45 40 45 49 28 19 122 51 45 G	Cancer du sein droit traité par Halstedt en 1963. Fracture pathologique de l'humérus gauche. Ictère sans hépatomégalie. Cartographie : aspect hétérogène sans lacunes vraies.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
25 MAR...G	69	F	72 F 473	115	66 G	Tumeur de l'ovaire maligne. Hépatomégalie isolée
26 MAR...B	89	M	72 H 833	59	26 D	Cancer gastrique opéré 1 an avant. Pas de signes cliniques de métastases hépatiques.
27 MAR...J	64	M	73 H1015	54	30 P	Mésothéliome pleural.Pas de métastases cliniques.
28 MAT...A	70	F	72 F 613	70	36 G	Tumeur de l'ovaire. Hépatomégalie sans ictère. Ascite
29 MER...M	39	F	73 F 548	320 240	70 120 D	Tumeur du sigmoïde révélée par une hépatomégalie sans ictère (latence complète de la T. initiale)
30 MIC...J	66	M	72 H 479	110	60 P	Cancer pulmonaire des gros troncs. Hépatomégalie
31 MIL...C	48	F	73 F 214	66 82 118 280	38 14 49 86 D	Cancer du sigmoïde, hépatomégalie sans ictère
32 NIC...C	75	M	73 H 708 bis	95	33 D	Cancer de l'oesophage. Hépatomégalie sans ictère
33 PAC...G	61	F	73 Chir	140 160 150	102 68 82 D	Cancer de l'estomac opérée en 1972. Hépatomégalie sans ictère

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
34 PAU...P	67	H	73 H 280	125	62 D	Cancer gastrique. Hépatomégalie sans ictère, ascite
35 PEL...E	59	F	73 F 403	92 115 60	68 72 36 G	Cancer du sein droit stade III. Hépatomégalie sans ictère. Métastases osseuses
36 PET...L	53	F	73 H 900	108	24 D	Cancer du sigmoïde. Hépatomégalie sans ictère
37 PIL...C	71	M	72 H 77	60 60	32 25 D	Cancer de l'oesophage. Hépatomégalie sans ictère
38 PLA...L	60	M	72 Pneumo	127	39 P	Cancer des gros troncs bronchiques. Hépatomégalie sans ictère
39 PON...M	59	M	73 H 905	108 140	22 25 D	Cancer du sigmoïde. Hépatomégalie pas d'ictère
40 RAB...P	52	M	ORL 72	340	150 D	Cancer de l'oesophage. Hépatomégalie + ictère
41 RAM...H	83	M	73 H 818	200	60 D	Cancer du colon. Hépatomégalie avec ictère
42 RAV...H	70	M	72 H 900	190	84 D	Cancer gastrique. Métastases pulmonaires et hépatomégalie sans ictère
43 RIG...C	68	F	73 F 141	300 260	76 44 D	Cancer du pancras. Hépatomégalie + subictère

NOM	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
44 SER...J	70	F	CHIR 72 F	48	40 D	Cancer du sigmoïde. Hépatomégalie sans ictère
45 VIA...L	30	H	72 H 110	48 20 105	30 52 52 D	Cancer de la jonction recto-sigmoïdienne. Hépatomégalie sans ictère
46 VOL...I	61	F	73 F 712	145	39 D	Cancer colique droit. Forme anémique. Ni ictère ni hépatomégalie

82 dosages concernant 46 sujets ont été pratiqués chez des sujets porteurs d'un néoplasme ayant donné une greffe hépatique. Nous retrouvons dans ce lot de métastases :

- la classique prépondérance des cancers digestifs (28 cas), en particulier colon et estomac ;

- la fréquence des cancers génitaux chez la femme (8 cas, dont 6 cancers du sein et 2 tumeurs ovariennes) ;

- un pourcentage relativement important de cas où le cancer d'origine n'a pas pu être identifié (3 cas) ;

- 4 cas de cancers bronchiques et 1 cas de mésothéliome pleural ;

- 1 cas de cancer de vessie ;

- 1 cas de cancer du rein.

Les métastases ont été affirmées sur les arguments suivants :

- Installation d'un ictère ou d'un subictère chez des sujets porteurs d'une néoplasie connue (11 cas). Les autres causes d'ictère sont éliminées.

- Constatation d'une hépatomégalie dans un contexte néoplasique (32 cas).

- Laparoscopie mettant en évidence une localisation hépatique (3 fois).

- Scintigraphie (1 fois).

- Altérations des tests biologiques généraux ou hépatiques (à titre d'appoint).

B - Résultats

La valeur moyenne de 5'N.T. a été $\overline{X}$ 5'N.T. = 55 UI/1.

La valeur moyenne de PA a été $\overline{X}$ 5'N.T. = 140 UI/1

Les valeurs extrêmes de 5'N.T. ont été : 9 et 244.

Les valeurs extrêmes de PA ont été : 48 et 430.

Valeur moyenne de 5'N.T. chez les ictériques : (11 cas soit 19 dosages) $\overline{X}$ 5'N.T. = 78,21 UI/1. Bilirubine supérieure à 30 mg/1.

Valeur moyenne de 5'N.T. chez les non ictériques : $\overline{X}$ 5'N.T = 47 UI/1.

Valeur moyenne de PA chez les ictériques : $\overline{X}$ PA = 203

Valeur moyenne de PA chez les non ictériques : $\overline{X}$ PA = 117.

L'exploitation statistique par le test de Student fait apparaître une différence significative pour les deux enzymes ictériques et non ictériques : hautement significative pour les PA avec p peu différent de 0,001 ; significative avec p inférieur à 0,02 pour 5'NT. La différence pouvant s'expliquer par la plus grande dispersion des résultats de la 5'N.T., donnant un écart type très proche de la moyenne (78,21 pour X contre 70,47 pour sigma).

C - Discussion

Nous notons donc une grande dispersion des valeurs :

- une valeur moyenne significativement plus élevée chez les sujets ictériques.

- une élévation quasi constante et parallèle des deux enzymes, la 5'N.T. semblant proportionnellement s'élever plus que les PA (fait également constaté par PAPPO et Coll., qui notent en plus une plus grande fréquence de leur élévation).

SMITH, VARRON et Coll. sur une série de onze patients (49), présentant une tumeur hépatique (avec un cas de cancer primitif hépatocarcinome), prouvée histologiquement, trouvent constamment un taux de 5'N.T. élevé alors que le taux de PA n'est élevé concomittament que six fois. Ils notent aussi que dans tous les cas, le taux de PA était proportionnellement moins élevé que celui de 5'N.T.

Dans notre série, et en nous en tenant aux chiffres supérieurs limites en UI/l de 5'N.T. et de PA de 18 et 48, ce sont les PA qui sont élevées. Dans notre série 80 fois sur 82 contre 75 fois pour les 5'N.T., la différence est minime mais doit être soulignée. Nous avons d'autre part, sur deux observations privilégiées pu suivre l'évolution des taux sériques des deux enzymes au cours du processus métastatique.

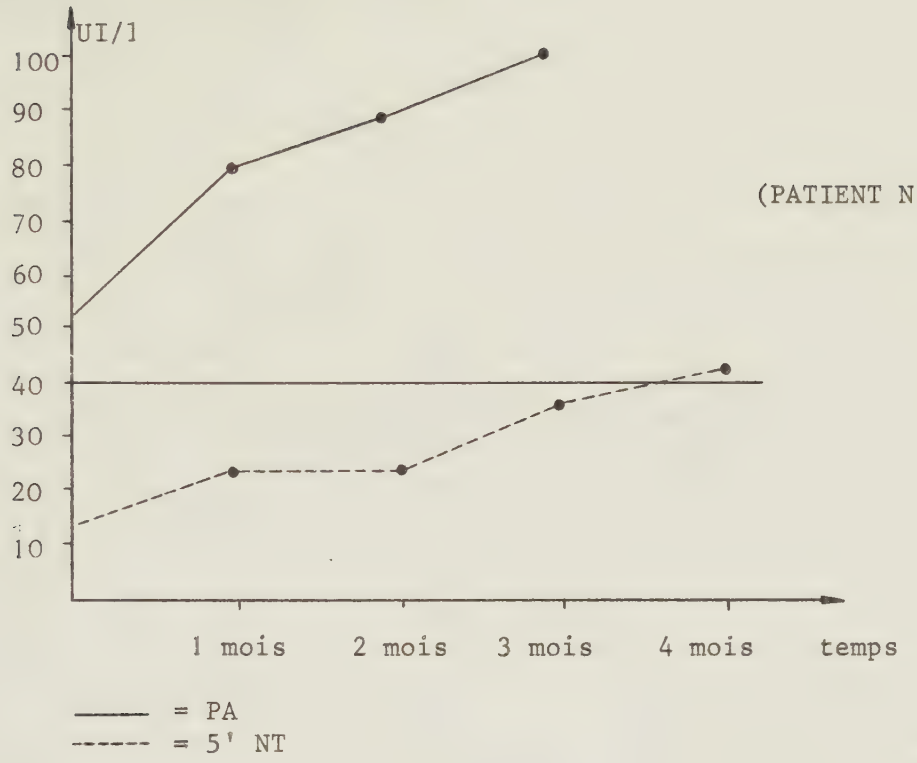
L'évolution a la même précocité (donc la même sensibilité) et est parallèle strictement.

- Précocité identique.
- Parallèlisme évident.

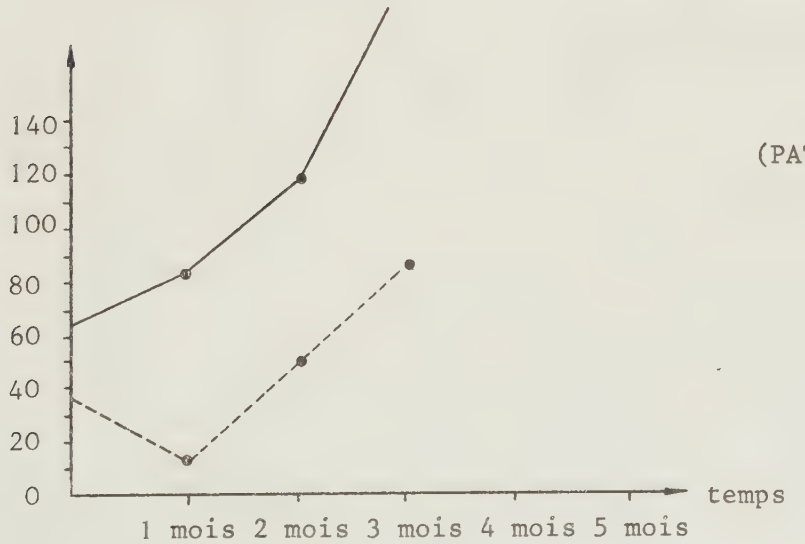
SCHWARTZ et BODANSKY, pensent également que le taux sérique de la 5' N.T. est un bon élément de surveillance de l'évolution des métastases hépatiques.

D - Conclusion

Le dosage de la 5' NT montre une élévation importante (4 à 20 fois le taux supérieur normal) dans les métastases hépatiques. Il nous a paru un peu moins fidèle que celui des PA mais aussi plus sensible et proportionnellement plus élevé que celui-ci. Chez une malade porteuse de métastases osseuses, elle nous a paru particulièrement intéressante pour affirmer l'atteinte hépatique.



(PATIENT N°7)



(PATIENT N°31)

II - CANCER PRIMITIF DU FOIE

A - Matériel

36 dosages - 12 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T	PATHOLOGIE
1 BAD...E	76	M	Médecine 73	110 108	60 50	Cancer sur cirrhose. Ictère. Hépatomégalie
2 BAT...J	87	F	73 F 490	295 280 170	240 76 64	Hépatomégalie. Cancer primitif
3 BEH...A	66	M	73 H 927	75	25	Cancer du foie sur cirrhose alpha foeto protéïnes
4 BER...J	68	F	73 F 563	180 95 310 270	69 95 109 88	Cancer du foie révélé par angiocholite. Néoplasme total des 2 lobes à l'intervention.
5 BER...J	84	F	66 F 178 B	115	42	Hépatomégalie sans ictère, cancer primitif
6 BRE...J	76	F	73 F 451	100 105 98	65 94 100	Cancer primitif forme rétentionnelle alpha foeto
7 DUT...A	64	M	73 H 503	122	50	Cancer sur cirrhose alpha foeto
8 ISI...T	87	M	72 H 884	220 210 260 200	36 58 58 56	Cancer primitif à forme rétentionnelle. Bilirubine totale entre 75 et 157 mg

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
9 LAT...M	32	M	St.Etienne	600	190	Cancer primitif. Hépatomégalie Ictère
10 PUT...M	32	F	73 F 276	140 79 115 135	26 31 28 48	Hépatomégalie sans ictère, néoplasme multi-nodulaires, envahissant les 2 lobes
11 VAV...A	42	M	72 H 801	120 120 124 167 326 320 130 310 190 118 75	34 21 114 64 114 166 45 42 44 29 52	Cancer primitif du foie alpha-foeto. - Laparoscopie - Biopsie : hépatome - Episodes ictériques à rechute

Nous rapportons onze cas de cette affection, qui correspondent à 35 dosages.

Le diagnostic a été affirmé :

a) sur la clinique

- 6 fois, il s'est agi d'une hépatomégalie isolée ou avec ictère (4 fois)
- 2 fois, une rétention a inauguré la scène clinique
- 1 fois, une angiocholite a révélé l'affection
- évolution rapide et cachectisante
- absence d'autre néoplasie (digestive en particulier).

b) sur la laparoscopie ou laparotomie

- 8 fois, cette confirmation est intervenue par la laparoscopie
- 3 fois, elle a été fournie par l'intervention chirurgicale.

c) Sur l'existence d'alpha foeto protéïne

- 3 de nos malades possédaient dans leur sérum la protéïne foetale. Malheureusement, il n'y a eu aucune confirmation anatomo-pathologique tant par la laparoscopie que par chirurgie. Lorsque le moindre doute, sur la primitivité du cancer a existé, nous l'avons fait figurer à la rubrique hépatomégalie tumorale.

B - Résultats

	PA	5'N.T.
Nombre de sujets	11	11
Nombre de dosages	35	35
X	182,63	70,94
Coefficient de corrélation	0,6 peu valable	
6	107,42	48,29
Valeur maximale	600	240
Valeur minimale	75	21

C - Discussion

Les taux sériques, ici obtenus, appellent les remarques suivantes :

- Ce sont, tant pour les PA que les 5'N.T., les plus hauts concernant des affections du parenchyme hépatique.

- Ils sont de loins supérieurs à ceux obtenus avec les métastases.

- Ils paraissent relativement dépendants de la cholémie et ne paraissent donc s'accroître qu'en fonction du degré de cholostase.

- Le taux de 5'N.T. et de PA a constamment été plus élevé que la limite supérieure de la normale.

- Des variations importantes (du simple au triple) ont été observées chez un même malade, à des phases différentes de l'affection, sans qu'il y ait un parallèlisme entre les deux enzymes (Fig. 7) ni un sens évolutif bien évident, si ce n'est le maintien en permanence à un niveau nettement pathologique.

Nous avons cherché dans la littérature les observations des différents auteurs ; les grandes séries sont rares.

ESCHAR, RUDSKY et Coll (17) utilisant la méthode de YOUNG (57) (N = 3,5 + 1,9 unités/ml pour 5'N.T.) dans un cas de cancer primitif, trouvent un taux de 5'N.T. égal à 48,5 soit 7 fois environ la limite supérieure (N = 1,6 limite supérieure).

SMITH (49), utilisant la méthode de DIXON et PURDOM, trouve pour un cas d'hépatocarcinome, 5,8 UI, soit 3 fois la limite supérieure de la normale.

PAPPO et Coll. (36) rapportant 9 cas de cancers primitifs sur cirrhose, concluent à la quasi constante augmentation des deux enzymes, mais ils n'ont que 3 cas où le taux sérique de 5'N.T. dépasse 34 UI.

LENGLET et Coll. (30), trouvent pour 4 cas de cancers primitifs, une valeur moyenne de la 5'N.T., $\bar{X}$ = 34 UI/1.

D - Conclusions

Nous fondant sur la présente série, nous pensons que dans les cancers primitifs du foie, l'élévation des PA et 5'N.T. sans être parallèle, est constante et importante malgré des variations notables dans le temps.

EVOLUTION DANS LE TEMPS DES PA ET DES 5' NT CHEZ LE PATIENT N° 11

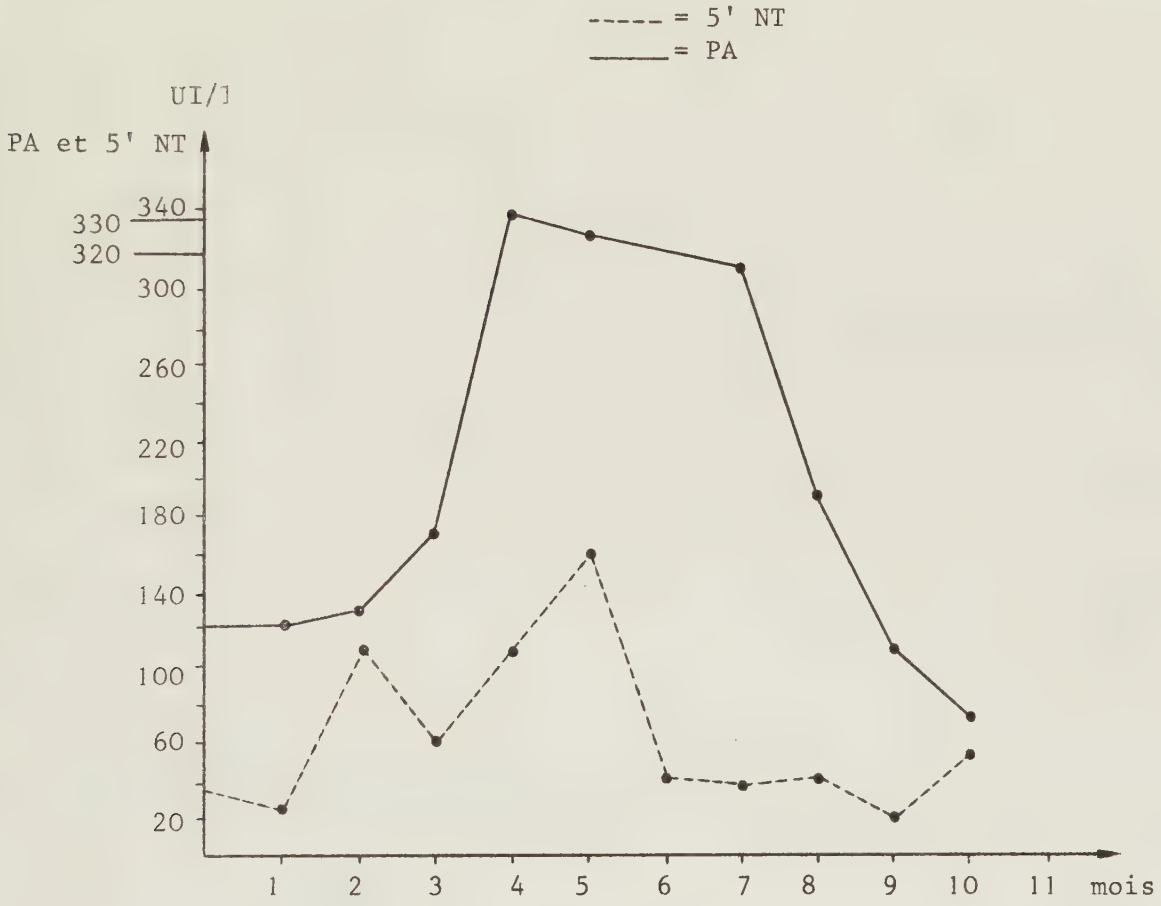


TABLEAU N° 7 : Une explication physiopathologique de ces variations ne peut être fournie par nous.

III - L'HEPATOMEGALIE TUMORALE

Sans diagnostic d'origine : primitive ou secondaire ?

A - Matériel

7 dosages - 3 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 DUB...C	53	F	72 F 579	180 210 320 380	38 58 55 62	Hépatomégalie + Ictère. Aspect multilacunaire des scintigraphies alpha foetoprotéines
2 GAI...J	76	H	72 H 913	108 180	31 45	Hépatomégalie sans ictère alpha foeto - Cachexie terminale
3 GRI...L	78	F	73 F 533	105	22	Néo primitif ou secondaire du foie avec hépatomégalie - point de départ non retrouvé.

Ce groupe minime regroupe les cas où le diagnostic de cancer primitif n'a pu être affirmé avec les arguments nécessaires, que nous avons précédement utilisés : laparoscopie, laparotomie, évolution clinique, présence d'alpha foeto protéïnes.

B - Conclusions.

Une seule conclusion nous paraît intéressante : chez des sujets porteurs d'une hépatomégalie tumorale, les deux enzymes étudiés ont été élevés, de façon plus importante d'ailleurs pour les PA que pour les 5'N.T. Le cas avec ictère (malade n° 1) présentant les taux les plus élevés pour les deux enzymes, confirmant ici aussi leur origine cholostatique.

D - LES CIRRHOSES BILIAIRES PRIMITIVES

LES CIRRHOSES BILIAIRES PRIMITIVES

A - Matériel

5 dosages - 3 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BLO...M	72	F	74 F Méd	210 350	65 142	Maladie de Hanot. Pas d'ictère Ascaridiose viscérale.
2 GRA...G	60	F	71 F 669	170 190	118 138	Cirrhose biliaire primitive. Subictère. Bili = 39 mg/l
3 LAU...G	48	F	70 F 998	540	125	Cirrhose biliaire primitive type Hanot. Ictère. Hépatomégalie.

Nous rapportons ici trois cas représentant six dosages de cette affection, diagnostic établi pour les trois malades par ponction biopsie sur laparoscopie (Dr. SAINT-CYR).

B - Discussion

Nous constatons :

a) une constante et importante du taux de 5'N.T. et des PA

b) une élévation parallèle des deux taux

c) une élévation proportionnellement plus importante pour la 5'N.T.

d) Dans le cas n° 1, malade non-ictérique, les résultats ne diffèrent pas beaucoup des deux suivants où l'ictère était patent.

Dans cette affection, où la cholostase est toujours très importante, avec ou sans ictère, le taux sérique de la 5'N.T. se comporte comme celui des PA.

PHELAN et Coll. (33) rapportent un cas de cirrhose biliaire primitive ayant été suivie par des dosages parallèles de 5'N.T. et de PA sur 15 mois. Les

taux sériques ont été généralement hauts pour les deux enzymes, avec des fluctuations à peu près parallèles. Les auteurs estiment cependant que le taux de 5'N.T. était relativement plus élevé que celui des PA.

BELFIELD (6), rapportant son expérience de dix cas de cette affection, trouve une valeur moyenne de 5'N.T. de 80 unités KIND-KING pour 100 ml (soit 8 fois la limite supérieure de la normale par cette normale).

KOWLESSAR (28), sur 18 patients à différents stades de la maladie, trouve une valeur moyenne de 5'N.T. à 23,8 $\pm$ 14,8 unités BODANSKY, soit dix à douze fois la limite supérieure de la normale, confirmant ainsi les résultats antérieurs obtenus par RUTENBURG et Coll. ainsi que ceux de DIXON et PURDOM.

C - Conclusions

Dans les cirrhoses biliaires primitives, le taux sérique de 5'N.T. s'élève constamment et atteint des valeurs de dix à douze fois la limite supérieure de la normale, rendant parfaitement compte de l'importante cholostase.

Cette élévation paraît là, assez indépendante de l'ictère, et peut être considérée comme un élément d'orientation diagnostique dans cette affection.

E - LES PARASITOSES HEPATIQUES

LES PARASITOSES HEPATIQUES

A - Matériel

4 dosages - 3 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T	PATHOLOGIE
1 BOU...M	27	F	73 Médecine	59	40	Distomatose à fasciola-hépatica
2 BEN...M	20	M	73 H 464	60	10	Distomatose à fasciola-hépatica
3 DUC...A	70	F	73 F 237 Pneumo	72 75	21 15	Distomatose à fasciola-hépatica

B - Conclusions

Ces trois cas appellent peu de commentaires si ce n'est que les deux enzymes présentent une augmentation modérée de leur taux sérique.

Aucun des trois malades n'avait une bilirubine supérieure à 20 mg/l.

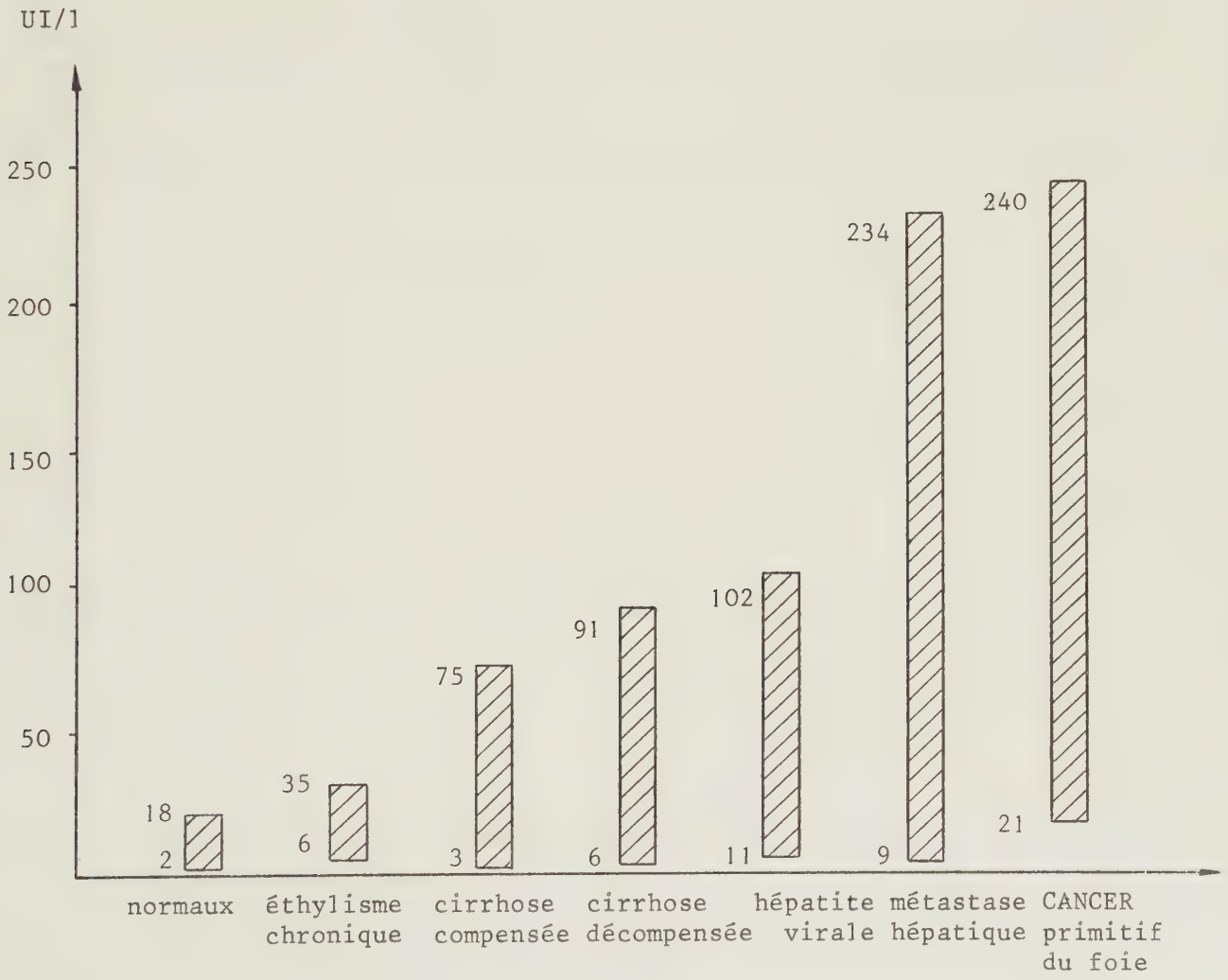
Les deux enzymes rendent donc compte de la cholostase minime qui existe dans cette affection.

F - CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

Nous avons résumé les résultats de nos dosages concernant les affections du parenchyme hépatique, dont le dénominateur commun est une cholostase intra-hépatique, plus ou moins accusée.

Le tableau n° 8 regroupe les valeurs extrêmes des taux sériques de 5'N.T. dans ce groupe d'affection.



Les taux extrêmes supérieurs sont atteints dans les affections que nous avons signalées comme étant les plus cholostatiques. Il faut noter que ces taux maxima de 5'N.T. ne correspondent pas toujours aux taux maxima de PA.

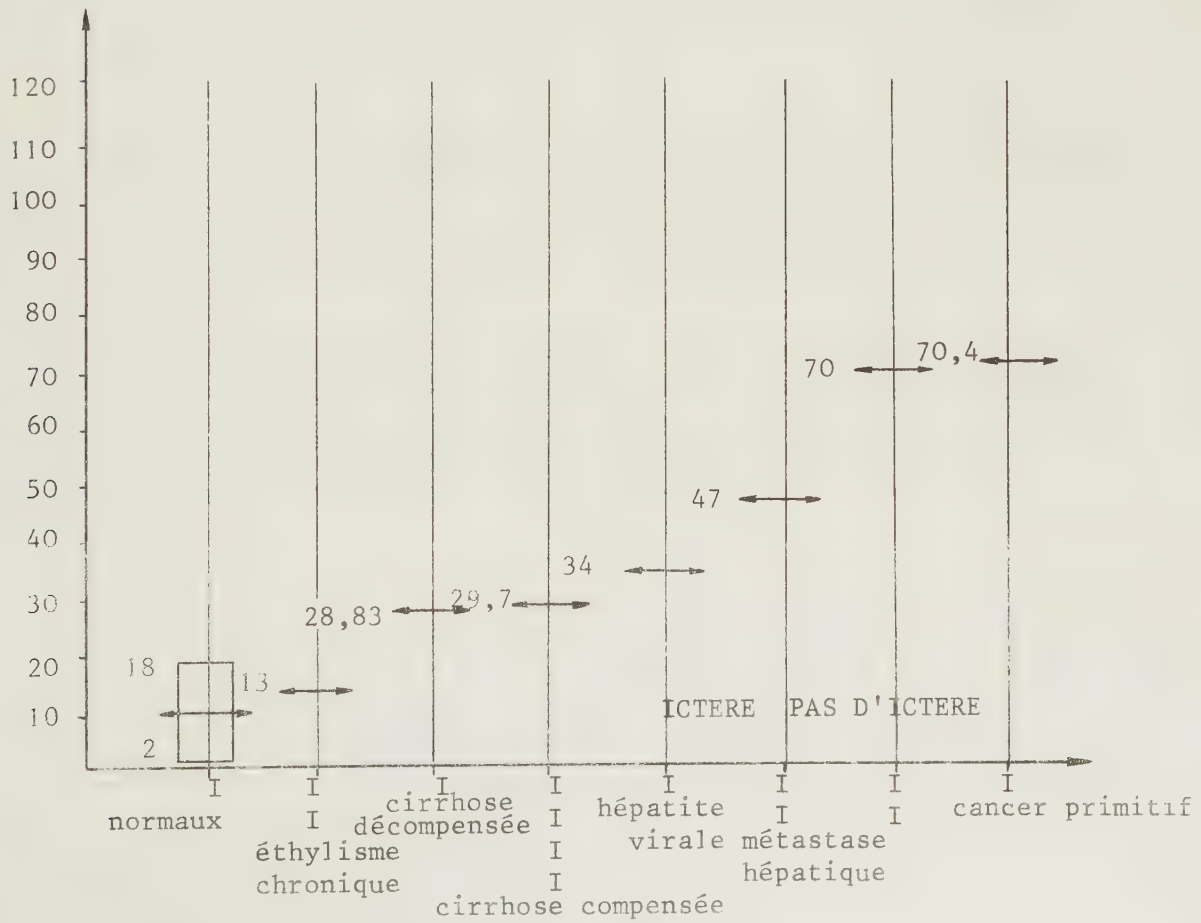
Exemples :

1/ - Le malade n° 4 de la série cancer primitif du foie présente un taux de 5'N.T. qui est le plus élé de la série avec 240 UI/1, alors même que les PA correspondantes sont à 295 UI/1.

2/ - Le malade n° 11 qui a les taux sériques de PA les plus élevés avec 326 contre 114 UI/1 de 5'N.T. sur le même prélèvement.

Ceci corrobore l'étude statistique qui, dans cette série d'affections montre des coefficients de corrélation absolument dépourvus de signification. Il semble exister donc, une certaine indépendance des taux sériques des deux enzymes.

Le tableau n° 9 regroupe les valeurs moyennes des taux sériques de 5'N.T.



Les valeurs moyennes de 5'N.T. confirment par leur hiérarchie, l'impression que nous avons eue en face de ces différentes affections. Plus la cholostase déterminée est importante, plus les taux de PA et de 5'N.T. sont élevés. Ceci est particulièrement net en ce qui concerne les sujets porteurs de métastases hépatiques dont $\bar{X}$ 5'N.T. passe de 47 UI/l chez les non ictériques à 70 UI/l chez les ictériques. Cette différence entre les deux groupes pour cette affection est également signalée par LENGLET, BEL et Coll. (30) qui trouvent une valeur moyenne de 5'N.T. = 133 UI/l sur 4 cas chez les ictériques contre 75 UI/l chez les non ictériques (10 cas). Ces chiffres, supérieurs aux nôtres, reflètent également les résultats de dosages uniques, or, nous avons montré les variations importantes des taux dans le temps. Au plan général, nous serions assez tentés d'individualiser deux groupes différents :

A - Un premier groupe où le taux sérique de 5'N.T. paraît étroitement lié à l'importance de la cholostase - différentes manifestations hépatiques de l'éthylisme - hépatite bénigne prolongée ou active. Les cancers du fois. Dans ce groupe, les taux sériques maxima ont été constatés chez les ictériques.

B - Un deuxième groupe, où le taux sérique de 5'N.T. paraît assez indépendant de la cholostase (hépatite cholostatique, cirrhoses biliaires primitives) et où l'absence d'ictère peut donner des PA et 5'N.T. à des taux plus élevés.

Cette opinion est aussi celle de PAPPO et Coll. (35,36) qui ont noté comme assez particulier, à notre deuxième groupe étiologique (auquel ils rajoutent les hépatites médicamenteuses) le contraste souvent observé entre une bilirubinémie basse et des taux de 5'N.T. et de PA élevés. Peut-on en tirer un argument sur le plan physio-pathologique, en faveur d'une stimulation de la sécrétion de 5'N.T.?

En résumé, dans les affections du parenchyme hépatique, les 5'N.T. rendent bien compte de la cholostase modérée que l'on y observe habituellement. La 5'N.T., comme les PA, rend compte chez les non-ictériques d'une cholostase à bilirubine normale. Cependant, les taux sériques élevés sont retrouvés, le plus souvent, chez les sujets ictériques (31).

II - AFFECTIONS DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES ET DU PANCREAS

A - LITHIASE CHOLEDOCIENNE

- sans ictère
- avec ictère

B - LITHIASE VESICULAIRE

C - AFFECTIONS DU PANCREAS

- cancer de la tête du pancréas
- cancer du corps
- pancréatites

D - COMPRESSIONS DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE (cancer de la tête du pancréas excepté)

E - TUMEURS DES VOIES BILIAIRES

F - CONCLUSIONS

A - LITHIASE DU CHOLEDOQUE

LITHIASE DU CHOLEDOQUE

A - Matériel

Ictériques : sujets : 19 dosages : 32

Non ictériques : sujets 12 dosages : 15

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BAI...M	68	F	73 F 136 B	105	15	Angiocholite. Ictère. Bilirubine : 106 - 60.
2 BAR...M	30	F	73 F1443 Chir.	84	20	Bilirubine totale : 7,5
3 BEN...L	61	M	73 H 841	105	15	Bilirubine 268 - 238. Empierrement cholédocien
4 BOR...M	74	F	72 F1731 Chir.	55	45	Ictère par rétention. Bilirubine 43 - 31.
5 BRU...L	92	F	Maison de retraite	87	18	Ictère par rétention. Bilirubine : 60 - 50.
6 CAV...M	74	F	72 F 532	55 60	29 25	Angiocholite. Empierrement choledocien. Bilirubine totale 30. Conj : 20,5
7 CAV...J	22	F	72 F3639 Chir	57	18	Pas d'ictère par rétention. Bilirubine : 16,5
8 CHA...J	72	H	72 H 936	120	48	Pas d'ictère par rétention. Bilirubine totale : 26 Bilirubine conjuguée : 20

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
9 CHA...G	46	F	Chir.Fem	120	58	Calculs (3) au confluent des 2 canaux hépatiques. Cholédoque perméable. Bilirubine : 7.
10 COI...J	77	M	73 H 28	52	44	Angiocholite sur empierrement cholédocien. Bilirubine : 15 totale
11 COL...P	51	M	72 H 306	85	31	Ictère par rétention. 1 calcul dans le cholédoque intra-pancréatique. Bili : 40
12 DOT...P	88	M	72 H 650	54 200 270 110	27 102 23 44	Ictère par rétention ; calculs cholédociens probables vu les antécédents
13 GUI...E	67	F	73 F 901	106	46	Ictère par rétention. 2 calculs cholédociens
14 GUI...M	76	F	MR	155	116	Angiocholite. Bilirubine : 13
15 LHE...J	79	F	72 F 763	180	62	Angiocholite. Bilirubine : 33 dont 25 c
16 GUI...M	61	F	73 F3963	190 128	155 33	Ictère par rétention + angiocholite Calcul moulé sur un [illegible] intra-cholédocien post [illegible]
17 GRE...D	49	F	72 F 699	150	26	Ictère par rétention + angiocholite. Bilirubine : 94 dont 81 conjuguée.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
18 MAR...J	80	M	73 H 120	330	137	Angiocholite sur calcul cholédocien. Antécédents lithiasiques vésiculaires
19 MAS...J	70	M	72 H 671	80	24	Ictère par rétention. Calcul cholédocien
20 MON...M	71	F	72 F 698	115	40	Angiocholite + oddite scléreuse avec calculs du cholédoque pancréatique
21 NAS...A	50	F	73 F 454	88	40	Ictère par rétention. Calcul cholédocien
22 PIT...I	76	F	71 F 792	220 82	96 36	Calcul du cholédoque intra-pancréatique avec angiocholite - réaction pancréatique : amylasémie = 400. urie = 1700. Bil
23 REY...M	84	F	MR	120 135 210 126	90 57 70 48	Bili normale. Cholostase incomplète par calculs cholédociens. Inopérable
24 ROD...P	65	F	73 F 684	125	76	Calcul cholédocien + sténose Vater Pas d'ictère
25 RUG...A	64	F	72 F 578	96 120	30 23	Angiocholite . Ictère
26 SER...C	75	H	73 H 31	145 100	78 44	Ictère par rétention. Réaction pancréatique. Calcul cholédocien

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
27 SIB...C	64	F	73 F 728	72	31	2 calculs dans le cholédoque + réaction pancréatique. Amylasémie : 1740 ; amylasurie : 4470 Bilirubine : 17
28 SPR...L	47	M	73 H 797	115	73	Ictère par rétention. Bilirubine totale : 43 Bilirubine conjuguée : 31
29 BAR...F	86	F	72 F 786	204	77	Ictère par rétention. Calcul cholédocien inopérable : métastases pulmonaires d'un néo-gastrique (biopsie endoscopique).
30 BEN...S	34	F	74 CHIR F	200	55	Lithiase cholédocienne opérée 2 fois, sans anastomose biliodigestive : bilan dégatif. Hépatosplénomégalie, sans ictère
31 LAF...R	58	F	74 CHIR F	51	24	Cholécystitectomie en 1963 avec anastomose du bas cholédoque : anse en Y. Pas d'ictère. Angiocholite. Empierrement cholédocien + calculs dans le canal hépatique gauche.

31 malades représentant 47 dosages figurent dans cette série.

Tous présentaient radiologiquement ou à l'intervention, un ou plusieurs calculs des voies biliaires extra-hépatiques (confluent hépatique, canal hépatique ou cholédoque).

Le tableau clinique était le suivant :

- Ictère : 19 sujets
- Angiocholite: 12 sujets

- Bilan lithiase vésiculaire : Radiologique : 3 sujets
  sans syndrome cholédocien : Opératoire : 8 sujets

La vérification opératoire est intervenue pour 29 malades, deux étant inopérables pour des raisons d'état général (métastases pulmonaires d'un néoplasme gastrique, sujet n° 29, et une insuffisance cardiaque au stade d'O A P récidivant, pour le sujet n° 23).

B - Résultats

Les résultats obtenus sont les suivants :

	PA	5'N.T.
$\overline{X}$	130	53,4
Sigma	98	63
Valeur maximale	330	150
Valeur minimale	51	15
$\overline{X}$ Ictériques	144	53
$\overline{X}$ non ictériques	116	53

Le test de Student ne montre pour les deux enzymes aucune différence significative entre sujets ictériques et non ictériques.

Par contre, chez les sujets ictériques et non ictériques, nous notons une bonne corrélation entre PA et 5'N.T. avec :

r = 0,91 pour les ictériques
r = 0,83 pour les non ictériques.

C - Discussion

Chez tous ces sujets dont 19 présentaient une cholostase complète avec bilirubine supérieure ou égale à 30 mg/l, les deux enzymes étaient cons-

tamment supérieur à 50 UI/1.

Certains auteurs (ESCHAR (17) notent également cette moindre fidélité (à vrai dire minime) des 5'N.T. par rapport aux PA dans les ictères par rétention.

BELFIELS sur 25 cas de calculs cholédociens, et s'exprimant en unités KIND-KING, trouve une médian (moyenne) à 60 UI (6).

Ces deux enzymes dans ces 31 cas où existait une cholostase(complète 19 fois, et incomplète 12 fois) ont donc fidèlement reflété celle-ci.

Aucune différence n'est apparue sur le plan des valeurs moyennes entre taux sériques chez les sujets ictériques et non-ictériques. L'élévation nous a paru assez indépendante de la cholémie, et beaucoup plus sensible que celle-ci. Cette constatation est faite aussi par LENGLET, BEL et Coll (30). Dans l'ensemble cependant, les chiffres maxima sont observés chez les sujets ayant une bilirubine élevée.

D - Conclusions

Les lithiases du cholédoque avec ou sans ictère entraînent une élévation assez modérée, en moyenne du taux sérique de 5'N.T., avec d'importantes variations individuelles.

B - LITHIASE VESICULAIRE

LITHIASE VESICULAIRE

A - Matériel

Nous avons divisé les malades en deux groupes, les uns étaient porteurs d'une lithiase n'ayant donné lieu à aucune complication, en particulier de type infectieux ou de migration; le deuxième groupe comporte au contraire, les sujets pour lesquels a existé une de ces complications.

1er - MALADES PORTEURS D'UNE LITHIASE SANS COMPLICATION

Cinq cas ont été regroupés. Ils comportaient tous cliniquement une symptomatologie douloureuse de l'hypocondre droit, avec calculs constatés radiologiquement ou à l'intervention.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 AOU...B	30	M	72 H 389 Pneumo	130 68	88 40	Calcul vésiculaire unique énorme
2 BAS...R	43	F	73 F 746	140	37	Vésicule exclue
3 BEN...G	69	F	72 F 403	70	24	Lithiase radiologique
4 PET...F	59	F	73 F 414	76	48	Calculs à l'intervention
5 LAM...B	20	F	73 F 446	97	34	7 calculs à l'intervention
6 PEU...M	74	F	73 F 702	55	8	Lithiase radiologique

2ème - MALADES PORTEURS D'UNE LITHIASE VESICULAIRE COMPLIQUEE (sans lithiase du cholédoque.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
7 BEL...A	49	F		85	24	Cholécystite aiguë
8 BUR...V	70	F	73 F 730	108	24	Ictère (bilirubine 57 et 47) ++ Température
9 COL...I	61	F	73 F 79	54	14	Cholécystite
10 GAI...A	57	M	73 H 351	60	24	Cholécystite
11 HUG...M	75	F	73 F 866	59	24	Cholécystite + réaction pancréatique (amylasémie 500 ; amylasurie : 2000)
12 LAU...A	62	H	72 H 640	95	75	Cholécystite
13 MOI...N	31	F	Chir.F	165	54	Cholécystite + réaction pancréatique (amylasémie 37 , amylasurie 6,96. Ictère. Cholédoque libre
14 NAL...J	72	F	70 F 409	118	50	Cholécystite
15 PEL...L	72	M	73 H 857	80	21	Cholécystite aiguë
16 PON...P	70	M	69 H 992	70	21	Cholécystite
17 REN...C	91	F	73 F 798	140	35	Ictère + cholécystite. Bilirubine 48 et 37.Normalisation en 1 mois
18 REV...R	62	F	73 F 168	107	31	Cholécystite + réaction pancréatique: amylasémie 450, amylasurie 8000.

B - Résultats

	PA	5'N.T.
Nombre de sujets	18	18
Nombre de dosages	20	20
$\overline{X}$	91,40	34,40
Valeur maximum	165	88
Valeur minimum	54	8

C - Discussion

Comme le montrent les chiffres, malgré la faiblesse numérique de notre échantillon, la valeur moyenne est peu élevée, de même que les taux sériques maximum pour nos deux enzymes.

Les valeurs maximales ne sont pas toujours atteintes chez les sujets présentant un ictère (malades n° 8 et n° 11).

Nous avons été très surpris par l'élévation importante de 5'N.T., relativement plus que celle des PA, chez les sujets porteurs d'une lithiase vésiculaire sans complication. Les prélèvements ont été faits au cours ou au décours d'une crise douloureuse, mais, aucune n'a été suivie d'une migration cholédocienne. Par contre, la malade n° 6 qui n'avait que des signes radiologiques sans signes cliniques, a des chiffres normaux, ce qui n'est pas le cas de la malade n° 3 qui a pourtant le même tableau.

Les cholécystites s'accompagnant d'ictère ont des chiffres légèrement supérieurs (malades n° 13 et n° 17), par rapport à la moyenne.

Cette modération est retrouvée par KOWLESSAR et Coll. (28), à propos de 8 cas de cholécystite sur lithiase vésiculaire avec ictère, où le taux sérique maximum pour les 5'N.T. équivaut à 4 fois la limite supérieure de la normale, ce qui correspond bien à nos résultats. La valeur moyenne se situant comme pour nous à deux fois cette limite supérieure.

ESCHAR et RUDZKY (17), sur trois cas de cholécystite sans ictère, situent la valeur moyenne à 1,5 fois la limite supérieure de la normale.

D - Conclusions

Le taux sérique de 5'N.T. est modérément élevé, dans la lithiase vésiculaire compliquée ou non, où la cholostase est en règle minime.

C - AFFECTIONS DU PANCREAS

- cancer de la tête du pancréas
- cancer du corps
- pancréatites.

I - CANCER DU PANCREAS

A - Matériel

10 sujets - 19 dosages, soit : 9 sujets néo-céphaliques : 18 dosages
1 sujet corps / 1 dosage

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BOT...D	69	M	73 H1726 Chir.	110 77 440 500	34 30 170 150	Ictère par rétention. Bilirubine totale : 75 Bilirubine conjuguée : 54 Laparoscopie
2 BER...G	53	M	73 H 806	58	22	Ictère par rétention
3 BOR...L	71	M	72 H 493	440 610 480	122 85 122	Ictère par rétention Bilirubine totale : 170 Bilirubine conjuguée : 114 Laparoscopie
4 DUP...C	89	F	73 F 874	108 135	37 64	Ictère par rétention Grosse vésicule
5 GOY...E	65	M	73 H 508	92	64	Cancer de la tête du pancréas. Ictère par rétention
6 HYV...J	49	F	73 F 480	75	32	Cancer du corps du pancréas révélé par métastase cutanée et pleurésie Pas d'ictère.
7 LET...J	41	F	72 F 840 dosage exclu	220 320 163	205 260 57	Cholécystogastrotomie. Ictère par rétention. Intervention. Laparotomie

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T	PATHOLOGIE
8 MAG...P	70	H	71 H 5	170	35	Ictère par rétention. Grosse vésicule. Bilirubine totale : 60 Bilirubine conjuguée : 42
9 RAM...B	70	H	72 H 374	88 62	67 60	Cancer du pancréas. Invasion du pédicule hépatique. Ictère par rétention. Laparotomie.
10 RIO...H	62	F	72 F 456	98	32	Ictère par rétention. Bilirubine totale : 67 Bilirubine conjuguée : 42 Laparoscopie.

Dix sujets présentaient cette affection représentant 19 dosages.

- 9 étaient porteurs d'un cancer de la tête du pancréas.

- 1 était porteur d'un cancer du corps du pancréas.

Dans le premier groupe, l'ictère était patent les neuf fois.

Dans le deuxième groupe, il s'est agi d'une curiosité pathologique, l'anatomo-pathologiste (Mr. FEROLDI) ayant affirmé l'origine pancréatique sur une coupe de métastase cutanée, la confirmation de la tumeur primitive, n'intervenant que dans un deuxième temps. Forme strictement anictérique.

Pour les autres, le diagnostic fut affirmé sur la clinique : tableau classique d'ictère par rétention prolongé sans aucune tendance à la régression. Deux fois, il a été noté une grosse vésicule, vérifiant ainsi la loi de BARD et PIC (malades n° 4 et n° 8).

Sur la radiologie, 4 fois, il y avait une déformation suspecte du cadre duodénal avec refoulement excentrique pyloro-duodénal.

Sur la laparoscopie ou la laparotomie, cette vérification est intervenue pour chacun de nos malades sauf pour le cas du cancer du corps (malade n° 6) et pour la malade n° 4, par trop âgée).

B - Résultats

TABLEAU N° 10 : le cas de néoplasme du corps n'intervient pas dans les chiffres ci-contre.

	PA	5'N.T.
Nombre de sujets	9	9
Nombre de dosages	17	17
$\overline{X}$	230	91,70
Taux maximum	610	266
Taux minimum	62	22

C - Discussion-

Nous obtenons ici les taux les plus élevés, tant pour les 5'N.T. que pour les phosphatases alcalines. On peut donc considérer qu'ils sont le reflet fidèle de la cholostase complète et irréversible qui caractérise cette affection. Le taux de 5'N.T. comme celui des PA, est également à peu près proportionnel à celui de la cholémie.

Ces résultats sont retrouvés par tous les auteurs qui consacrent un chapitre exclusif au cancer du pancréas, forme céphalique, (PAPPO et Coll. (36) sur six cas de cancer de la tête du pancréas ; KOWLESSAR et Coll. (28) sur dix cas y notent également les taux sériques les plus élevés de la statistique qui comprend à peu près les mêmes affections que celles dont nous faisons état dans ce travail). Nous noterons là, aussi, que les taux sériques d'un même malade varient de façon importante, d'un dosage à l'autre, sans explication à fournir.

D - Conclusions

Le cancer de la tête du pancréas qui crée une cholostase complète fournit les taux sériques de 5'N.T. les plus élevés, tant sur le plan moyenne que sur le plan valeur maximum.

II - LES PANCREATITES

A - Matériel

19 dosages : 12 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BER...J	60	M	72 H 824	65	42	Pancréatite sur calcul du cholédoque pancréatite. Amylasémie : 280 Amylasurie : 1745 Bilirubine T : 15, C : 14.
2 BON...J	70	F	72 F 522	110	36	Ictère par rétention, noyau céphalique de pancréatite. Bilirubine T : 175 ; C : 148.
3 BOU...M	53	M	73 H 142	61	86	Pancréatite sub-aiguë. Amylasémie : 460. Amylasurie : 4500
4 COR...J	49	M	73 H 527	115	45	Pancréatite chronique avec ictère par rétention. Bilirubine T : 27 ; C : 14 Amylasémie : 88. Amylasurie : 300
5 DES...A	53	M	73 H4023 Chir.	100	37	Pancréatite chronique. Amysasémie : 420 ; Amylasurie : 1000 Bilirubine : 18
6 DUR...F	62	F	73 F 142	107	66	Pancréatite céphalique chez une lithiasique vésiculaire. Sub-ictère. Amylasémie : 635 ; Amylasurie : 10000 Bilirubine T : 26 ; C : 16.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
7 FRA...P	39	F	71 F 745	115	20	Pancréatite chronique céphalique, sub-ictère. Amylases augmentées. Bilirubine T : 20.
8 LEC...A	77	F	72 F 848	78	70	Pancréatite céphalique, pas d'ictère. Bilirubine : 8. Amylasémie : 270. Amylasurie : 2000
9 LOB...M	29	M	73 H 902	93	26	Pancréatite chronique calcifiante. Prédiabète. Amylasémie : 830 ; Amylasurie : 1600
10 OLI...S	63	F	72 F 836	95	21	Pancréatite aiguë. Ictère. Amylasémie : 830. Amylasurie : 1350 Bilirubine : 41 mg/l.
11 PON...M	74	F	72 F 731	360	70	Pancréatite chronique. Ictère par rétention. Bilirubine T : 39 ; C : 38.
12 RAY...Y	52	F	72 F 723	54	45	Pancréatite aiguë. Ictère. Bilirubine T : 32 ; C : 23.

Le diagnostic de pancréatite a été affirmé.

1/ - Sur la scène clinique douloureuse abdominale.

2/ - Sur l'élévation constante des amylases sanguines et urinaires.

3/ - Sur la constatation opératoire (3 fois : malade n° 2, 6 et 8)

9 malades avaient une forme chronique de l'affection.

3 malades avaient une pancréatite aiguë (tableau chirurgical).

7 malades étaient ictériques ou subictériques, au moins transitoirement (malades n° 2, 4, 6, 7, 10, 11 et 12).

B - Résultats

TABLEAU N° 11

	PA	5'N.T.
Nombre de sujets	12	12
Nombre de dosages	19	19
$\overline{X}$	96	40,47
Valeur maximum	360	86
Valeur minimum	52	6

C - Discussion

Les 5'N.T. ont présenté une élévation pratiquement constante et relativement élevée de l'ordre de 2 à 3 fois la limite supérieure de la normale. Les valeurs maximales sont trouvées chez les sujets ictériques. L"élévation est dans l'ensemble, plus fidèle et plus importante que pour les PA globales.

Les pancréatites aiguës ont des taux plus élevés que les pancréatites chroniques.

ESCHAR et RUDZKY (17), présentant deux cas de pancréatite aiguë et deux cas de pancréatite chronique, retrouvent l'élévation modérée moyenne (2 à 3 fois la limite supérieure de la normale) et la prépondérance de celle-ci dans les cas aigus.

KOWLESSAR et Coll. (28) trouvent dans les pancréatites chroniques (4 cas), une valeur moyenne de 5'N.T. à peine supérieure à la normale (limite supérieure), mais confirment notre impression d'élévation dans les pancréatites aiguës. Ces deux auteurs ne tiennent pas compte de la présence ou non d'ictère.

CONCLUSIONS

Nous avons noté une élévation modérée du taux sérique de 5'N.T. plus importante relativement que celle des PA globales, et surtout, marquée pour les pancréatites aiguës dont elles reflètent la note rétentionnelle classique.

D - COMPRESSION DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

(cancer de la tête du Pancréas excepté).

COMPRESSION DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

A - Matériel

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 GUY...L	74	M	73 H 705	460	45	Ictère par rétention ; adénopathie compressive du pédicule 4 ans après, gastrectomie pour lymphome gastrique Bilirubine T : 48 ; C : 45.
2 LOR...J	70	F	72 F 428	320	120	Ictère par rétention. Envahissement du pédicule hépatique. Néo-gastrique opéré en 1966, récidive locorégionale. Bilirubine T : 72 ; C : 67.
3 PEL...S	35	F	Chir	85	110	Lithiase vésiculaire. Poussée de pancréatite ; angiocholite. Compression de la VBP par gros calcul enclavé du bassinet. Bilirubine T : 28 ; C : 19 Amylasémie : 50 ; Amylasurie :4000

B - Résultats

3 malades ayant eu cinq dosages ont été retenus, car il y avait eu vérification chirurgicale de la compression de la V.B.P. Les deux premiers malades avaient un tableau classique d'ictère par rétention avec invasion du pédicule hépatique par des adénopathies néoplasiques. Il n'a pas été vu de métastases hépatiques lors de l'intervention. Le malade n° 3 présentait une originalité pathologique où le gros calcul enclavé du bassinet entraînait la compression, sans qu'il y ait d'ictère ; une originalité biologique où l'on voit le taux sérique de 5'N.T. plus élevé en valeur absolue que celui des PA.

C - Conclusion

Le taux sérique de 5'N.T., très élevé, parallèlement à celui des PA, suit bien la cholostase importante constatée dans cette affection.

E - PATHOLOGIE DES VOIES BILIAIRES

PATHOLOGIE DES VOIES BILIAIRES

A - Le matériel

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 LAM...F	74	M	73 H 821	70	6	Tableau de cholécystite. Carcinome excreto biliaire de la vésicule à l'intervention. Pas d'ictère. Bilirubine : 11,5.
2 LAU...F	79	F	72 F 488	220 70	130 36	Ictère par rétention. Tumeur du cholédoque rétropancréatique. Bilirubine : T: 160 ; C : 100
3 PON...H	79	F	73 F 389	350	85	Tumeur de la vésicule en laparoscopie. Ictère par rétention. Bilirubine T : 86 ; C : 62.
4 TIS...C	4	F	Pédiatrie	138	36	Kyste congénital du cholédoque. Bilirubine : 6,5. Pas d'ictère.
5 TRE...M	70	F	73 F 815	115	18	Tumeur du cholédoque. Ictère par rétention. Bilirubine T : 60 ; C : 40.

B - Conclusions

Groupe disparate, où l'on ne peut que constater l'élévation de nos deux enzymes de façon assez semblable.

F - CONCLUSIONS GENERALES

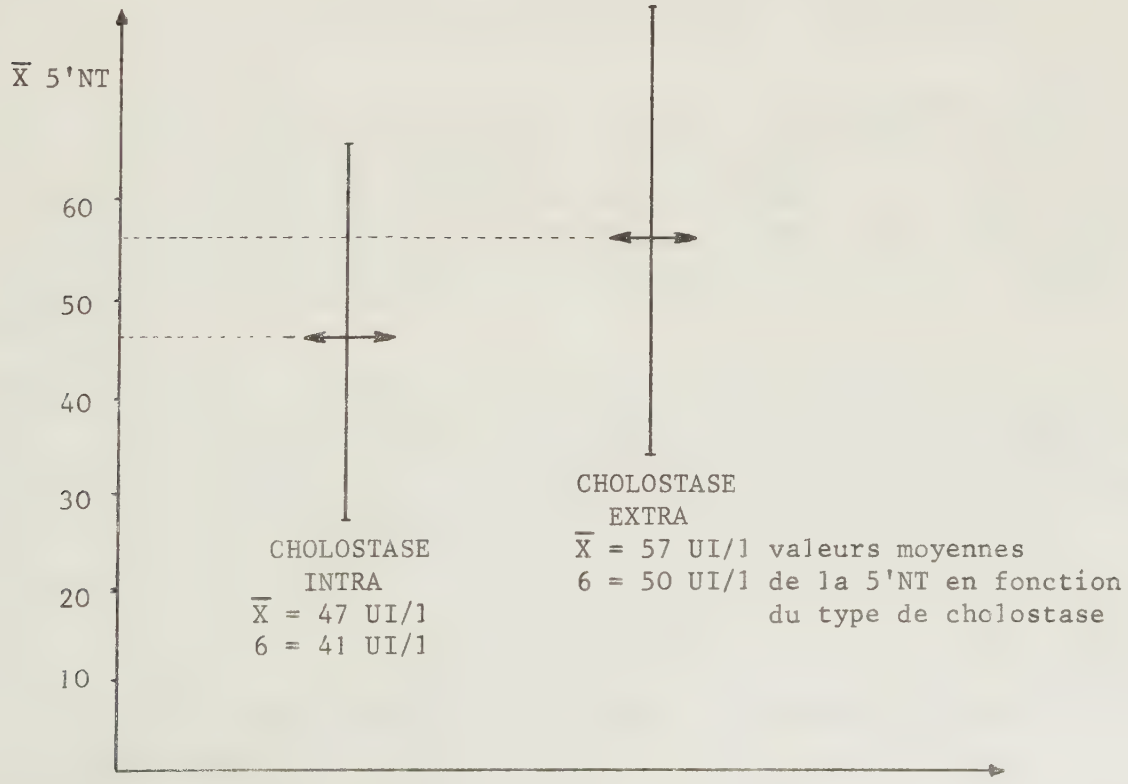
CONCERNANT LES AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES

CONCLUSIONS GENERALES

Dans les cholostases extra-hépatiques, le taux sérique de la 5'N.T. est constamment augmenté et atteint des valeurs très élevées ; cette élévation est grossièrement parallèle à celle des PA globales. Il y a également un rapport étroit entre cette élévation et celle de la cholémie. Ce sont en effet, les deux affections où la cholostase est majeure (compression du pédicule hépatique et cancer de la tête du pancréas) avec ictère majeur qui donnent les taux moyens et maxima les plus élevés.

La plupart des auteurs que nous avons cités constatent également que les obstacles extra-hépatiques, constituent une cause plus sûre et plus nette d'élévation que les affections du parenchyme hépatique, aux deux exceptions près que nous avons soulignées, les cancers du foie et la cirrhose biliaire primitive.

Le tableau n° 12, établi sans tenir compte de la présence ou non d'un ictère, montre la différence qui existe entre les deux grands groupes d'atteinte hépatique que nous avons distingués. Il s'agit d'une illustration graphique car le calcul statistique ne montre pas de différence hautement significative entre les deux groupes.



BELFIELD (6) note également cette différence significative, mais comme nous, il trouve des activités élevées dans les deux groupes ;

LENGLET, BEL et Coll (30), font la même constatation et fixent à 60 UI/1, le seuil au-delà duquel les seules affections rencontrées sont des cholostases.

Nous pensons qu'il est difficile de fixer et d'utiliser cliniquement une telle barre même si, en gros, nous avons fait dans ce travail, des remarques semblables. La plupart des taux sériques supérieurs à trois ou quatre fois la limite supérieure de la normale, correspondent en effet à des cholostases, mais il faut cependant faire les réserves suivantes :

- Nous avons souligné les variations importantes des taux sériques chez un même sujet, pour une même affection, un seul dosage doit être apprécié prudemment, donc.

- Des malades porteurs d'ictère par rétention, ont présenté des taux parfois bien inférieurs à 60 UI/1, alors même que la cholostase n'était pas discutable (45).

Nous voulons signaler, et tout ce chapitre le montre, que pas plus que les phosphatases, la 5'Nucléotidase n'est un enzyme miracle qui permettrait de différencier, par son comportement, les cholostases d'origine extra-hépatique et celles d'origine intra-hépatique.

Néanmoins, dans l'ensemble, nous constatons dans notre série la très importante fréquence des cholostases patentes quand les 5'N.T. sont au-delà de 60 UI/1 ; mais sur un cas particulier, il est peu commode de trancher par un seul dosage.

ESCHAR et RUDZKY (17), par contre, ne trouvent pas de différence significative entre les sujets appartenant à l'un ou l'autre de ces grands groupes étiologiques. Ces auteurs pensent également que le dosage de la 5'N.T. est moins sensible que le dosage des PA globales et possède une faible spécificité. Nous ne pouvons, sur le vu de nos résultats, partager cette opinion. Il nous a semblé que la 5'N.T. était aussi sensible sinon plus que les PA globales, pour évaluer une cholostase, fut-elle infra-clinique, avec bilirubinémie normale.

KOWLESSAR (28) fait les mêmes constatations que nous et trouve une moyenne de 5'N.T. significativement plus élevée pour les obstacles extra-hépatiques, mais il note également les niveaux élevés observés dans certains cas de cholostase intra-hépatique (cirrhoses biliaires primitives, hépatite cholostatique et cancers du foie).

Nous pensons donc que :

1/ la 5'N.T. est un aussi bon critère de cholostase que les PA,

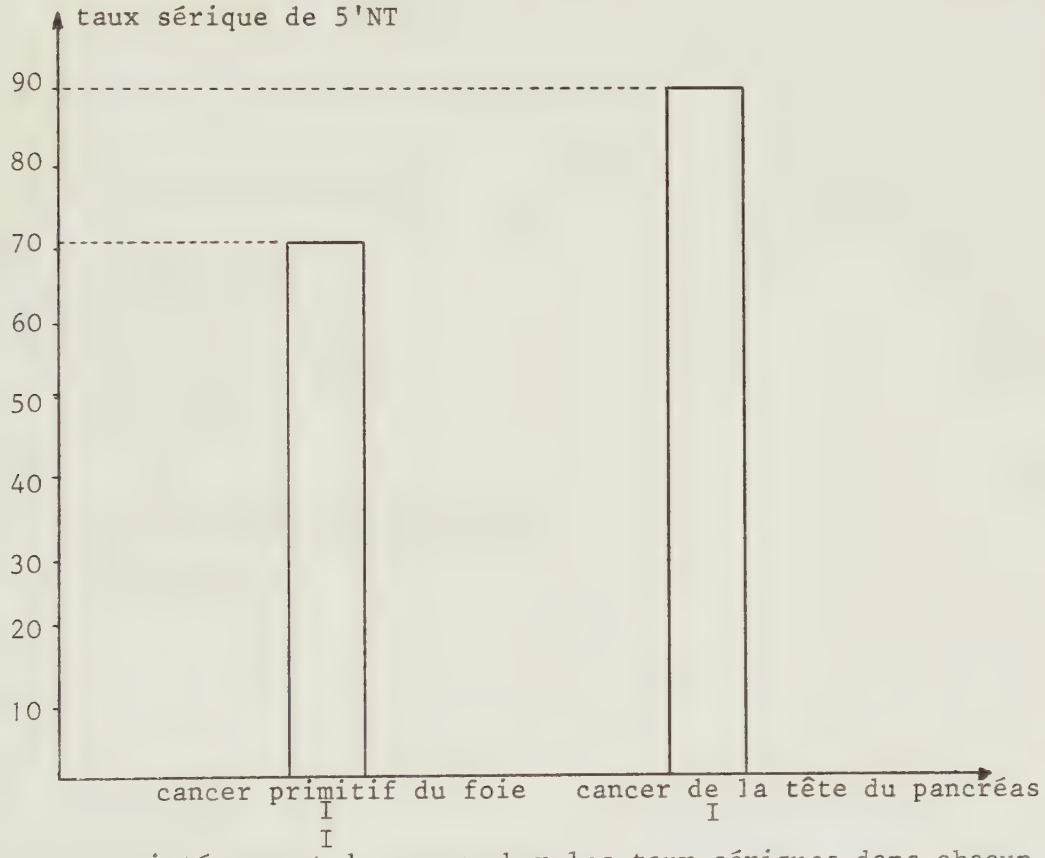
2/ son taux sérique varie en gros, en fonction de celle-ci,

3/ Il est plus élevé dans les cholostases extra-hépatiques que dans celles intra-hépatiques,

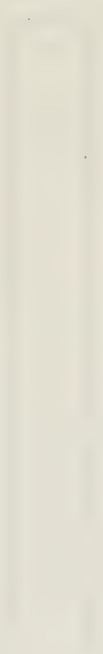
4/ la valeur de la 5'N.T. ne permet pas de trancher entre cholostase intra et extra-hépatique.

TABLEAU N° 13

Comparaison entre les moyennes des deux étiologies élevant le taux de 5'N.T. sérique respectivement dans chaque type de cholostase, c'est-à-dire, entre cancer primitif du foie et cancer de la tête du pancréas.



Il nous a paru intéressant de rapprocher les taux sériques dans chacun des deux types de cholostases intra ou extra-hépatiques, où ces taux ont été les plus élevés de leur série. Ils confirment la différence significative existant entre les deux groupes, sur le plan des moyennes.



III - PATHOLOGIE OSSEUSE

I - METASTASES OSSEUSES

II - RACHITISME

III - MALADIE DE PAGET

IV - MYELOME

V - AFFECTIONS OSSEUSES DIVERSES

VI - CONCLUSIONS.

Nous avons réuni dans ce chapitre, les dosages parallèles de PA et de 5'N.T. pratiqués chez des sujets présentant les atteintes osseuses les plus diverses. Nous avons individualisé cinq groupes de malades, d'importance numérique fort inégale.

- 1 - Métastases osseuses : 18 sujets, 35 dosages,
- 2 - Rachitisme : 7 sujets, 8 dosages,
- 3 - Maladie de PAGET : 8 sujets, 10 dosages,
- 4 - Myélome multiple : 3 sujets, 4 dosages,
- 5 - Pathologie osseuse diverse : 11 sujets ; 17 dosages.

En tout, donc, 47 sujets représentant 74 dosages ont été examinés. L'intérêt de ce groupe ci, est de permettre d'affirmer ou d'infirmer la spécificité hépato-biliaire de la 5'N.T. En effet, dans les trois premiers groupes, au moins, l'élévation des phosphatases alcalines est si constante et importante, qu'elle est même un des piliers du diagnostic, voire de dépistage précoce en ce qui concerne les métastases osseuses.

I - LES METASTASES OSSEUSES

A - Matériel

35 dosages : 18 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	AP	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BER...J	54	F	Chir.72	100	3	Cancer du sein. Métastases osseuses multiples.
2 BOU...A	63	H	72 H 16	100	7	Cancer de prostate. Métastase osseuse
3 BRE...F	77	H	73 H 299	220 190	20 9	Cancer de prostate avec ostéose néoplasique diffuse (T.E.-99)

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
4 CAC...G	66	H	73 H 210	110 60 95	16 7 5	Cancer de prostate. Métastases osseuses multiples.
5 CHA...L	68	H	St-Etienne	130	7	Néo de prostate. Métastase osseuse
6 COC...A	80	H	Chir.72	135	12	Cancer de prostate. Métastase vertébrale
7 CRI...A	62	F	Chir.72	128	5	Cancer du sein. Métastase osseuse. Traitement hormonal
8 FER...A	61	H	73 H 163	100	11	Cancer de prostate. Métastase osseuse
9 DAM..MH	75	F	73 F 269	62	5	Cancer du sein. Métastase osseuse ostéolytique
10 GOY...J	70	H	73 H 617	135 260 320 360 340	19 11 16 19 5	Cancer de la prostate. Métastase osseuse multiple.
11 HUG...A	67	F	72 F 292	59 72	8 12	Cancer du sein droit. Fracture pathologique du fémur par métastase
12 PER...Ch	70	H	Chir.72	105 440	26 36	Cancer de la prostate. Métastases osseuses multiples
13 MER...A	69	H	72 H 394	200 125 210 280 130 160 270 380	12 12 2 15 10 11 9 12	Cancer de la prostate. Métastase osseuse.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
14 SAN...O	70	F	Chir.73	73	10	Cancer du sein. Métastase osseuse + pleurésie
15 BOU...A	62	M	Chir.74 St-Etienne	132	5	Cancer de la prostate. Métastases osseuses
16 CHA...H	70	M	St-Etienne	340	8	Cancer de la prostate. Métastases osseuses
17 GOU...B	64	M	St-Etienne	130	16	Cancer de la prostate. Métastases osseuses
18 REY...P	70	M	St-Etienne	240	6	Cancer de la prostate. Métastases osseuses.

Sur le plan étiologique, nous comptons :

- 13 cancers de prostate,
- 5 cancers du sein

ce qui rend compte du fait bien connu : la très grande fréquence des métastases osseuses dans ces deux affections.

B - Résultats

	PA	5'N.T.
Nombre de sujets	18	18
Nombre de dosages	35	35
$\overline{X}$	183	11,2
Valeur maximale	380	36
Valeur minimale	59	3

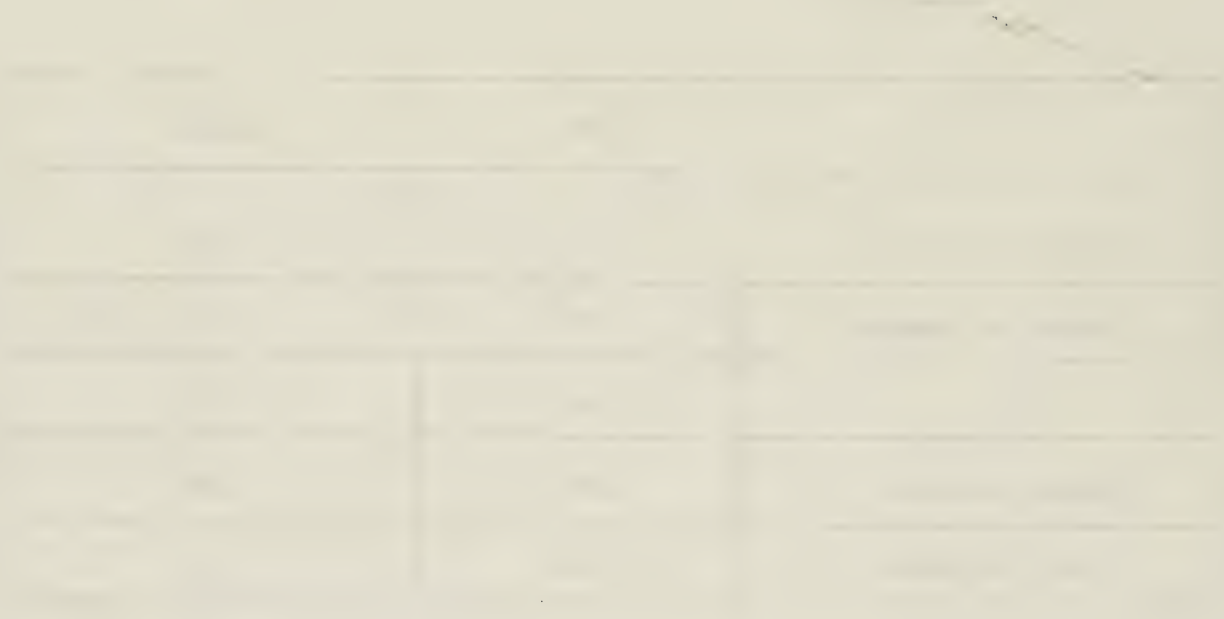
C - Discussion

La différence entre les valeurs moyennes PA et 5'N.T., montre à l'évidence le contraste entre la forte augmentation des PA, qui sont constamment au-dessus de la limite supérieure et l'élévation nulle ou minime du taux sérique de 5'N.T.

Cette impression sur les moyennes doit être nuancée par les valeurs maximales de 5'N.T. obtenues chez ces sujets. En effet, dans notre série, cinq fois nous trouvons un taux de 5'N.T. supérieur à la limite. L'élévation est modérée certes, mais elle est sûre et répétitive (malades n° 10 et 12).

Nous ne pouvons, en particulier chez le malade n° 12, éliminer une métastase hépatique et un contrôle laparoscopique, scintigraphique, voire artériographique, eût été fort utile en l'occurence. Une séparation électrophorétique eût été indiquée, d'autant que, comme l'ont montré TASWELL et Coll. (53), il est possible de différencier la présence de deux zones séparées et distinctes d'activité phosphatasique dans la zone des Béta-globulines, chacune correspondant à un isoenzyme, l'un hépatique (la 5'Nucléotidase) et l'autre osseux (les phosphatases osseuses). L'intérêt est purement spéculatif, mais il doit être signalé.

KOWLESSAR et Coll (28), sur 21 cas de métastases osseuses, sans atteinte hépatique concomittante, trouvent un taux sérique de 5'N.T. constamment dans les limites de la normale, alors même que celui des PA est toujours élevé.



PAPPO et Coll. (36) sur 5 cas de métastases osseuses, sans métastases hépatiques, trouvent quatre fois un taux sérique de 5'N.T. normal et une fois celui-ci atteint le double de la limite supérieure.

ESCHAR et RUDZKY (17), sur trois cas de métastases osseuses trouvent sur la 5'N.T. des valeurs normales ou faiblement élevées seulement.

E - Conclusion

Le taux sérique de 5'N.T. reste le plus souvent dans les limites de la normale ou il présente une faible élévation dans les cas de métastases osseuses, alors même que le taux des PA est constamment très élevé dans notre série de malades.

II - LE RACHITISME

A - Matériel

7 dosages - 6 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 DEO...A	18mois	F	Saint Etienne	172	12	Rachitisme carentiel
2 JEB...O	2 ans	M	Saint Etienne	340	8	Rachitisme carentiel
3 HAI...	18mois	M	Saint Etienne	95	5	Rachitisme carentiel
4 MAC...	2ans 1/2	F	Saint Etienne	110	10	Rachitisme carentiel
5 MAN...H	2 ans 1/2	F	Saint Etienne	400 170	20 12	Rachitisme carentiel
6 GRO...H	2 ans	F	Saint Etienne	130	7	Rachitisme carentiel
7 MEO...B	2 ans 1/2	M	PED.74	120	6	

B - Discussion

Dans cette affection, pour laquelle nous n'avons trouvé aucune référence, l'immobilité du taux sérique de 5'N.T. contraste avec l'importante et constante augmentation de celui des PA, bien connue dans cette affection. Il n'y a, dans ce chapitre, aucun intérêt clinique, mais un intérêt physiopathologique avec confirmation de la spécificité strictement hépato-biliaire de la 5'N.T.

III - MALADIE DE PAGET

A - Matériel

10 dosages - 8 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BRU...I	65	F	72 F 508 Pneumo	100 150	6 5	Maladie de Paget - Crise douloureuse de l'hypocondre droit - Voie biliaire libre. Hydropxy-proline (Larousse) 12 mg dont 0,45 de libre.
2 GRA...L	72	H	Saint Etienne	114	5	Maladie de Paget
3 GRA...H	75	F	Saint Etienne	128	22	Maladie de Paget pas d'affection hépato-biliaire connue.
4 LOI...E	70	F	73 F 433	120	15	Maladie de Paget
5 MON...G	69	H		115 92	8 21	Maladie de Paget avec complications neurologiques (surdité) Pas d'affection hépato-biliaire connue
6 TOB...H	70	H	Saint Etienne	140	5	Maladie de Paget
7 GRO...B	81	F	Saint Etienne	95	12	Maladie de Paget
8 FAU...L	69	H	Saint Etienne	236	15	Maladie de Paget

B - Discussion

Deux fois nous relevons (malades n° 3 et n° 5) une élévation fort modérée d'ailleurs du taux sérique de 5'N.T. alors même que celle des PA est constante et importante. La non-élévation du taux sérique de 5'N.T. est un argument en faveur de l'origine strictement hépato-biliaire de cette enzyme.

Cette notion est retrouvée chez PAPPO et Coll (36) : sur 9 malades pagétiques, où, aucun ne présente un taux supérieur à 17 UI/1.

LEJEUNE et BOUVIER (29), sur 21 cas dont 15 avec augmentation des PA globales ne constatent aucune modification de la 5'N.T., mais, il trouvent quatre taux "limites" chez les quinze sujets avec hyperphosphatasémie globale.

KOWLESSAR et Coll (28) confirment également sur 20 cas de Paget, l'absence d'élévation constante du taux sérique de 5'N.T., alors même que celui des PA globales était élevé chez leurs 22 patients.

C - Conclusion

Le taux sérique de 5'N.T. n'est pas ou est peu élevé, infiniment moins dans tous les cas que celui des PA, dans la maladie de Paget.

IV - MYELOME

A - Matériel

4 dosages : 3 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 PAR...V	67	H	71 H 426	73 78	14 12	Myélome de type I.G.G.
2 TRE...A	93	H	73 H 21	53	30	Myélome de type Kappa
3 CEL...	63	H	Saint Etienne	185	58	Myélome type I.G.G.

B - Discussion

La maladie était patente avec confirmation immunoélectrophorétique dans les trois cas. Ce petit nombre de sujets ne permet, bien sûr, aucune conclusion, mais il nous embarrasse dans la mesure où, deux fois, nous trouvons un taux sérique de 5'N.T. élevé.

LEJEUNE et BOUVIER (29) sur huit cas, ne constatent aucune élévation de 5'N.T.

ESCHAR et RUDZKY (17), sur 2 cas, font la même remarque.

Nous n'avons pas pu nous assurer de l'absence d'affection hépato-biliaire intercurrente, ni d'une localisation hépato-splénique de la maladie, que nous aurions eu deux fois sur trois cas ...L'atteinte hépato-splénique avec gros foie ou grosse rate palpable est indiscutablement une des formes de manifestation viscérale de la maladie des plus fréquentes.

V - PATHOLOGIE OSSEUSE DIVERSE

A - Matériel

19 dosages : 11 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BEN...J	14	H	73 Pédiatrie	80	10	Maladie d'osgood Schlatter
2 BOI...G	17	H	73 H 812	75	6	Arthrite du genou
3 BOL...J	58	F	73 F 557 bis	55	20	Crise de goutte. Pas d'antécédents hépato-biliaires
4 ESP...C	80	H	72 H 687	25 115 142	15 15 12	Réticulo-sarcome hanche droite
5 FAV...C	86	F	73 F 558	92 80 105 73	6 9 25 15	Ostéomalacie sénile
6 GAU...E	49	F	72 F Médecine	79 96	14 12	Insuffisance rénale chronique. néphrite intersticielle ostéomalacie
7 MUL...A	80	H	72 H 372	58	22	Polyarthrite évolutive. Pas d'antécédents hépato-biliaires
8 Soeur A..	70	F	Chir.72	60	8	Coxarthrose droite

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
9 TOU...J	24	H	72 H 561	95 190 65	9 2 7	Nanisme avec retard psychomoteur sans diagnostic étiologique précis (Prf. FRANCOIS). Insuffisance rénale chronique. Ostéomalacie avec fractures multiples
10 SOU...B	74	F	Chir.Mat	60	5	Coxarthrose
11 WAS...	18	H	Saint Etienne	75	7	Lobstein

B - Discussion

Dans ce groupe disparate, nous noterons simplement l'absence d'élévation de la 5'N.T. (ou son élévation modérée deux fois : malades n° 3 et n° 7), alors même que le taux des PA globales est, à une exception près (malade n° 4) constamment élevé.

Nous relevons dans la littérature, les notions suivantes :

ESCHAR et RUDZKY (17) sur trois cas d'ostéoporose, constatent trois fois des valeurs normales pour les 5'N.T. et les PA globales.

LEJEUNE et BOUVIER (29), sur 31 cas d'ostéoporose d'origine étiologique variée, trouvent 27 fois un taux normal de PA et 4 fois un taux élevé ; 30 fois celui des 5'N.T. est normal, et ces auteurs regrettent l'absence de bilan hépatique pour le seul cas où il est élevé. Dans ce même travail, ces auteurs, sur 20 cas d'ostéomalacie, trouvent un taux de 5'N.T. normal chez tous les malades, alors même que celui des PA est élevé 9 fois.

Nos trois observations d'ostéomalacie (malades n° 5, 6 et 9) corroborent leurs constatations (à un dosage près : celui du malade n° 5).

C - Conclusions

Le taux sérique de 5'N.T. reste dans les limites de la normale dans les affections sus-décrites, alors même que les PA y sont en moyenne assez élevées.

VI - CONCLUSIONS

L'étude de 47 sujets (soit 74 dosages) présentant des affections osseuses diverses (métastases osseuses, rachitisme, PAGET, myélome et divers) nous a permis de constater l'indépendance quasi absolue du taux des 5'N.T. par rapport à celui des PA globales qui sont fréquemment augmentées, alors que les 5'N.T. restent constamment dans les limites de la normale. La 5'N.T. présente donc un grand intérêt diagnostique lors de l'exploration hépato-biliaire chez un malade porteur d'une affection osseuse capable de modifier les Phosphatases Alcalines, ou bien, lorsqu'on recherche des métastases hépatiques chez un sujet présentant déjà des métastases osseuses (52, 53, 48).

Le tableau n° 14, récapitule les résultats obtenus dans les atteintes osseuses.

TABLEAU N° 14

TABLEAU RECAPITULATIF POUR LES AFFECTIONS OSSEUSES

TAUX SERIQUES		METASTASES OSSEUSES	RACHITISME	PAGET	MYELOME	DIVERS
	SUJETS	18	6	8	3	11
	DOSAGES	35	7	10	4	19
PA	Normale	0	0	0	0	0
	Limite	3	0	0	1	4
	Elevée	32	7	10	3	15
5'N.T.	Normale	30	6	8	2	16
	Limite	3	1	0	0	2
	Elevée	2	0	2	2	1

IV - PATHOLOGIE GENERALE

INTRODUCTION

I - PULMONAIRE

II - NEUROLOGIQUE

III - INFECTIEUSE

IV - HEMATOLOGIQUE

V - ENDOCRINIENNE

VI - CARDIO-VASCULAIRE

VII - DIGESTIVE (à l'exclusion des affections hépato-biliaires).

INTRODUCTION

74 malades ayant présenté 76 dosages parallèles de PA et de 5'N.T. ont été étudiés, répartis ainsi, à travers la pathologie générale :

1/ Pathologie pulmonaire	: 17 sujets pour 18 dosages
2/ Pathologie neurologique	: 11 sujets pour 11 dosages
3/ Pathologie infectieuse	: 3 sujets pour 3 dosages
4/ Pathologie rénale	: 4 sujets pour 4 dosages
5/ Hématologie	: 8 sujets pour 8 dosages
6/ Endocrinologie	: 5 sujets pour 5 dosages
7/ Cardiologie	: 9 sujets pour 10 dosages
8/ Pathologie digestive	: 17 sujets pour 17 dosages

Cette série n'est pas homogène car il faudrait un échantillonnage beaucoup plus important de malades pour chaque affection. Nous n'avons voulu qu'en retirer une impression, en ce qui concerne le comportement de la 5'N.T. en dehors de la pathologie hépato-biliaire et osseuse, envisagées par ailleurs.

Certains malades auraient pu figurer au chapitre pathologique hépato-biliaire pour éthylisme ou atteinte métastatique.

I - PATHOLOGIE PULMONAIRE

A - Matériel

18 dosages - 17 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BED...C	77	F	71 F 503	50	2	Coeur pulmonaire chronique. Asthme.
2 BER...M	74	F	73 F 69	74	6	Staphylococcie pulmonaire.
3 BOI...R	60	F	73 F 349	59	13	Pneumopathie du lobe supérieur droit
4 BRU...R	18	H	72 H 466	75	24	Pneumopathie de la base droite virale. Bilan hépatique normal. Pas d'antécédents
5 CHA...M	73	F	73 F 102	102	50	Broncho-pneumonie grippale. Pas d'ictère. Pas d'hépatomégalie. Pas de bilan digestif.
6 DES...R	61	H	73 H 437	65	18	Pleurésie purulente gauche avec abcès sous-phrénique post Dragstedt (éthylisme chronique).
7 GAL...L	65	H	72 H 523	67	6	Pleurésie droite post-traumatique
8 GAR...A	76	H	72 H 453	290	52	Pleurésie purulente chez un insuffisant respiratoire chronique. Décès avant bilan. Pas d'hépatomégalie. pas d'ictère.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
9 GRU...M	52	F	73 F 774	80	38	Embolie pulmonaire. Pas de bilan digestif.
10 JAN...J	73	H	73 H 326	51	8	Tuberculose pulmonaire sommet droit
11 MAI...L	71	F	73 F 195	57	22	Cancer du rein. Métastases pulmonaires.
12 MAR..Ch	70	H	72 H 363	60	28	Cancer de la prostate. Métastases pulmonaires. Hépatomégalie à 2 td.
13 MON...L	66	H	72 H 767	102 51	14 11	Pneumopathie de la base droite. Bilan osseux et hépato-biliaire négatifs
14 NAF...A	70	H	72 H 382	52	12	Pneumopathie virale
15 OUJ...M	22	F	73 F 512	68	18	Tuberculose excavée du sommet droit
16 PIQ...R	56	H	72 H 370	289	35	Pleurésie sur pneumopathie infectieuse chez un éthyle chronique. Pas de bilan digestif.
17 REN...L	65	F	73 F 652	55	10	Tuberculose du sommet droit.

B - Discussion

Nous avons dans l'ensemble retiré les enseignements suivants de cette série, où, nous avons à plusieurs reprises constaté des taux assez élevés de 5'N.T., parallèlement, il est vrai, à ceux des PA totales. Ces malades,

n° 1, 2, 3, 7, 10, 13, 14, 15 et 17 , soit neuf malades, présentaient des taux strictement dans les limites de la normale, ou peu élevés, tant pour les PA que pour les 5'N.T. Ils présentaient des atteintes pulmonaires strictes, sans pathologie surajoutée (osseuse ou hépato-biliaire). Ceci corrobore la spécificité de ces deux enzymes. Les malades n° 4, 5, 8, 9 et 16, présentent eux, une élévation parallèle des taux sériques des 5'N.T. et des PA, faisant rechercher une pathologie surajoutée. Ceci n'a pas toujours été fait, du fait de l'admission dans un service de Pneumologie pour une affection pulmonaire caractérisée. Les malades n° 5, 9 et 16, auraient mérité un bilan digestif soigneux à la recherche d'une atteinte hépatique puisque l'élévation importante et simultanée des deux enzymes élimine en principe une cause osseuse. Le cas du malade n° 8, semblable aux deux précédents, n' a pas pu être étudié du fait du décès du patient. Ici, c'est l'autopsie qui aurait pu être utile. Le malade n° 4 a eu les investigations classiques (bilan hépatique, radios gastro-duodénales, etc...), en matière de pathologie hépato-biliaire. Aucune affection de cette sphère n'a pu être identifiée. Un deuxième dosage de vérification, aurait eu son utilité. Les malades n°11 et 12, porteurs tous les deux d'une affection néoplasique avec métastases pulmonaires, ont une élévation modérée et simultanée des PA et des 5'N.T. Dans un tel contexte, il faut évoquer une localisation hépatique du processus cancéreux que nous ne pouvons pas prouver.

C - Conclusion

Le Les affections pulmonaires ne semblent pas modifier le taux sérique de 5'N.T. et s'il y a élévation, une pathologie hépatique surajoutée doit être recherchée, ce qui n'a pas été fait chez tous nos sujets.

II - PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE

A - Les malades

11 dosages - 11 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BEI...M	80	F	71 F 646	65	11	Ictus apoplectique.
2 CAR...Y	59	F	73 F 238	51	14	Insuffisance vasculaire cérébrale
3 CLA..J.M	14	H	70 H 43	77	13	Epilepsie type grand mal
4 CIR...A	29	H	71 H 4	55	10	Atrophie cérébrale post-encéphalitique
5 LAC...R	13	H	72 H 786	60	15	Maladie de Frédérich
6 PAN...R	84	F	73 F 461	65	11	Démence sénile artériopathique
7 PER...Y	54	F	72 F 847	55	20	Métastase cérébrale d'un cancer du sein. Pas d'autre localisation connue
8 PET...R	57	H	73 H 726	60	11	Méningite lymphocytaire à mycoplasmes
9 THE...M	78	F	73 F 474	40	13	Hémiplégie droite vasculaire
10 TIS...M	78	F	73 F 795	37	9	Hémiplégie droite vasculaire
11 VOL...J	70	H	73 H1014	56	14	Lombo-sciatique droite.

B - Discussion

Dans cette série, les PA sont à la limite supérieure de la normale, mais deux fois, il s'agit de sujets en croissance (malades n° 3 et n° 5). Les 5'N.T. ne sont élevées qu'une seule fois (malade n° 7) et il faut pour ce cas, évoquer l'atteinte hépatique métastatique, que nous ne pouvons prouver.

C - Conclusion

Aucune modification notable des deux enzymes étudiés ne paraît exister chez les sujets porteurs d'une affection neurologique pure.

III - PATHOLOGIE INFECTIEUSE

A - Les malades

3 dosages - 3 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BON...E	21	H	72 H 811	56	30	Leptospirose a Pomona
2 VAR...F	52	H	73 H 634	55	22	Brucellose (abortus bovis)
3 BAL...R	15	F	Pédiatrie	48	32	Mononucléose infectieuse avec atteinte hépatique.

B - Discussion

Dans ces trois affections infectieuse, s'accompagnant d'une atteinte hépatique plus ou moins marquée, nous avons constaté une élévation parallèle des PA et des 5'N.T., ces enzymes paraissant d'ailleurs réagir plus nettement que les PA. Le petit nombre rapporté ne permet évidemment pas de dépasser les remarques précédentes.

C - Conclusions

Les 5'N.T. paraissent réagir plus facilement que les PA à une atteinte hépatique d'origine infectieuse (hépatite virale exclue).

IV - PATHOLOGIE RENALE ET VOIES EXCRETO-URINAIRES

A - Les malades

4 dosages - 4 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BOR...Y	18	F	73 F 802	59	36	Coliques néphrétiques à répétition (3). Bilan rénal normal
2 BRA...H	61	F	73 F 455	50	11	Pyélonéphrite
3 DIO...H	54	F	72 F 781	84	12	Pyélonéphrite (fibrome utérin, dilatation uretérale droite)
4 FRA...H	70	H	72 H3690	60	28	Cancer du rein gauche, métastases cutanées, pas d'hépatomégalie, pas de métastases osseuses. Bilan hépatique normal

B - Discussion

Peu de commentaires ici, et les quatre malades revus cette année, n'ont présenté aucune affection évolutive hépato-biliaire osseuse ou autre, sauf le cancer du rein, décédé dans un tableau de métastases multiples pulmonaires. L'évolution parallèle peut ici être mise sur le compte de métastases hépatiques incipiens. Plus difficilement explicables, et un nouveau dosage eût été bénéfique, sont les taux de PA à 59 et de 5'N.T. à 36 chez une jeune fille de 18 ans ; sans problème endocrinien ni rénal.

C - Conclusions

La pathologie urinaire ne paraît pas affecter le taux sérique des PA et 5'N.T.

V - HEMOPATHIES

A - Les malades

8 dosages - 8 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BES...C	77	F	73-Med.II	135	22	Leucémie myéloïde
2 BOU...A	19	H	73 H 702	58	5	Thalassémie
3 COL...C	70	H	73 H 909	66	47	Aplasie médulaire d'étiologie non retrouvée
4 LAP...L	56	H	72 H 851	77	31	Leucémie myéloïde. Hépatomégalie
5 RIC...B	9	H	Saint Etienne	95	34	Leucose aiguë lympho-blastique
6 SUA...JL	28	H	Saint Etienne	65	14	Maladie de Hodgkin. Stade II
7 TOU...R	64	H	Saint Etienne	95	14	Leucémie lymphoïde
8 ROD...C1	74	H	74 H	29	5	Maladie de Waldenstroëm

B - Discussion

Notre série est malheureusement insuffisante. On peut noter dans les hémopathies malignes, une évolution assez constante du taux des PA sériques avec atteinte concomitante parfois des 5'N.T. qui s'élèvent modérément. Aucun des malades porteurs d'une leucémie (malades n° 1, 4, 5, et 7), ne présentent cliniquement des signes d'atteinte hépatique (sauf le n° 4 qui avait une hépatomégalie). Il n'y avait également pas de perturbations biologiques hépatiques. L'augmentation des PA et des 5'N.T. peut donc rendre compte précocément d'une dissémination hépatique au cours des leucoses.

SCHWARTZ et DOBANSKY (52) (10), étudiant un groupe de malades porteurs d'affections malignes du système lymphoïde (un Hodgkin et deux lymphosarcomes) et de leucémie chronique (deux lymphoïdes leucémies) constatent également l'élévation des taux sériques de 5'N.T. et de PA chaque fois qu'il y avait atteinte hépatique unique (absence radiologique de métastases osseuses sur tout le squelette), atteinte vérifiée par autopsie affirmant les métastases hépatiques.

ESCHAR et RUDZKY (17) étudiant treize hémopathies sans aucune précision étiologique, ne trouvent que trois fois les 5'N.T. élevées pour une fois les PA globales, les dix autres ayant un taux sérique normal pour les deux enzymes. Il n'y a aucune vérification hépatique ou osseuse. Cette référence a donc, peu d'intérêt.

C - Conclusions

Le taux sérique de 5'N.T. rend compte de l'atteinte hépatique au cours des hémopathies. Il serait intéressant d'étudier le caractère précoce ou non de ce phénomène.

VI - PATHOLOGIE ENDOCRINIENNE

A - Les malades

5 dosages - 5 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 CHA...M	80	F	70 F 136	30	11	Diabète type II
2 CHA...J	71	F	73 F 603	55	12	Diabète type II
3 FRO...M	73	F	73 F 876	75	12	Diabète type II. Coma acido-cétosique au cours d'une grippe. Pas d'affection hépato-biliaire ou osseuse connue
4 PEL...J	79	F	72 F 430	62	12	Diabète type II
5 ROC...S	63	F	73 F 479	70	38	Diabète type II. Aucune passe hépatique, lithiasique. Ethylisme chronique.

B - Discussion

Tous nos malades diabétiques sans pathologie hépato-biliaire ou osseuse surajoutée, avaient un taux sériques de 5'N.T. normal. Le malade n° 5 était en plus un éthyle chronique ; quant au malade n° 3, un bilan osseux après confirmation par un deuxième dosage du taux élevé de PA, aurait été nécessaire.

C - Conclusions

Le diabète n'entraîne aucune modification du taux sérique de 5'N.T.

VII - PATHOLOGIE CARDIO-VASCULAIRE

A - Les malades

10 dosages - 9 sujets.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 BER...A	49	H	68 H 901	60	25	Syndrome de Dressler post-infarctus. Ethylisme chronique
2 BUF...F	80	F	73 F 573	62	2	Infarctus du myocarde
3 CON...J	90	F	66 F 345	80	18	Myocardiopathie sénile ischémique. IVG. Arterite MI. Pas de bilan hépatique
4 COR...M	69	F	Cardio 73	54	15	Insuffisance cardique sénile
5 LAM...F	90	F	72 F 335	72	16	Infarctus du myocarde
6 MAR...M	52	F	CARDIO 72	55	5	Hypertension artérielle
MAR...M 7	70	F	73 F 206	100 110	73 55	Hypertension artérielle. Insuffisance cardiaque avec OAP à répétition. Hépatomégalie avec bilan hépatique complet négatif (laparo, carto, radio, bio.) foie cardiaque ?
8 RIF...E	80	F	Cardio 73	64	24	Insuffisance cardiaque sénile Pas de bilan hépatique
9 ROU...R	62	F	Cardio 73	55	10	Hypertension artérielle

2 - Discussion

Le malade n° 1 était un éthyle chronique. Les deux autres sujets (N° 3 et 8) qui présentaient une élévation parallèle des 5'N.T. et des PA n'ont eu aucun bilan particulier eu égard à leur âge.

Nous retiendrons surtout, le cas du malade n° 7, qui est au stade d'insuffisance cardiaque globale avec hépatomégalie, a fait l'objet sur la constatation d'une importante et parallèle élévation des PA et des 5'N.T., d'un bilan hépatique complet, qui a imposé le diagnostic de foie cardiaque. Cette notion est retrouvée sur un cas par ESCHAR et RUDZKI, de foie cardiaque (17).

3 - Conclusions

L'atteinte hépatique par stase sanguine entraîne une élévation simultanée des PA et des 5'N.T.

VIII - PATHOLOGIE DIGESTIVE

A - Malades

17 dosages - 17 sujets

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
1 ANT...P	1	H	Pédiatrie	70	17	Gastro entérite
2 BER...JM	66	H	73 H 358	52	8	Cancer gastrique. Pas de métastases connues
3 BRA...J	71	H	72 H 415	60	12	Cancer gastrique. Opéré en 71 - Récidive
4 CHA...B	72	F	73 F 787	50	12	Malabsorption. Bilan négatif
5 CHE...A	8mois	F	Pédiatrie	75	3	Gastro-entérite. Otite bilatérale
6 DES...F	60	F	72 F 275	72	15	Hernie hiatale
7 DUP...A	62	H	73 H 662	60	16	Ulcère du bulbe duodénal
8 GAI...M	76	H	72 H 620	68	24	Hernie hiatale + éthylisme chronique
9 GON...A	73	F	73 F 804	51	35	Anémie d'étiologie non retrouvée. Subictère
10 GAV...M	72	F	73 F 297	65	7	Hernie hiatale
11 LAZ...C	25	F	CHIR 73F 2413	55	8	Abcès sous-phrénique post cholécystectomie.

NOMS	AGE	SEXE	N° DOSSIER	PA	5'N.T.	PATHOLOGIE
12 MAR...M	82	F	73 F 581	64	10	Cancer de l'estomac sténosant. Pas de métastases
13 MAR...M	70	F	73 F 438	55	5	Epigastralgies. Bilan négatif
14 VER...Y	69	F	73 F 703	52	14	Cancer antro-pylorique sténosant. Pas de métastase clinique
15 VUI...R	50	F	73 F 842	29	2	Oesophagite peptique + anémie
16 GIR...J	42	H	73 H 442	66	12	Syndrome malabsorption post-gastrectomie. Lambliase + jéjunite.
17 PIN...E	74	F	CHIR F73	51	7	Tumeur carcinoïde du grêle. Hépatomégalie, pas d'ictère.

B - Discussion

A l'exception du malade n° 9, nous ne constatons aucune élévation de 5'N.T. que ne vienne expliquer une atteinte hépatique. Pour les PA, plusieurs malades ont une élévation notable :

- Les sujets n° 1 et 5 sont des enfants, pour lesquels le facteur croissance explique cette élévation.

- Les sujets n° 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16 et 17, ont une élévation très modérée mais, inexplicable. Un deuxième dosage aurait été indiqué. Il faut noter que dans tous ces cas, le taux sérique de la 5'N.T. reste dans les limites de la normale.

C - Conclusions.

Le taux sérique de 5'N.T. se révèle indépendant des affections digestives autres que celles hépato-biliaires.

CONCLUSIONS

Au cours de ce survol de la pathologie générale, nous n'avons noté aucune variation significative des taux sériques de la 5'N.T. quand il n'y avait pas parallèlement à l'affection principale, une atteinte hépatique ; ceci est donc un argument en faveur de la spécificité de cet enzyme.

CONCLUSIONS

1) A partir de 656 dosages de 5'Nucléotidase (Phosphatase alcaline présentant une affinité pour un substrat privilégié, la 5'AMP), effectués chez 484 sujets, couplés à ceux des Phosphatases alcalines globales, nous avons étudié l'intérêt clinique de cet enzyme.

2) La 5'Nucléotidase a été dosée par une méthode dérivée de celle de Belfield et Goldberg adaptée à une mesure de la cinétique enzymatique avec enregistrement logarithmique. Cette méthode simple et reproductible ne nécessite qu'un appareillage adapté.

3) Par notre méthode, et après étude de 66 sujets témoins, nous avons situé la moyenne X à 10,3 Unités internationales, l'écart-type à 4, et la limite supérieure de la normale à 18 Unités internationales.

4) Les dosages effectués dans de nombreuses affections se sont avérés normaux en particulier en pathologie osseuse, cardiaque, rénale, pulmonaire, neurologique, endocrinienne, hématologique, dans la mesure où ne coexistait pas une atteinte hépatique.
Il est intéressant de noter l'absence d'élévation des 5'Nucléotidases en cas de croissance, de gestation et surtout d'atteinte osseuse, alors même que les Phosphatases globales s'élevaient très sensiblement.

5) Par contre, en cas d'atteinte hépato-biliaire, on observe des variations du taux sérique de la 5'Nucléotidase. Les augmentations sont modérées dans les affections suivantes et ne présentent pas d'intérêt diagnostique et évolutif : atteintes d'origine éthylique, hépatites virales bénignes, parasitoses hépatiques ou maladies infectieuses avec une note hépatique.

6) L'élévation est franche toutes les fois où existe un syndrome cholostatique intra ou extra-hépatique, avec et sans ictère : cancer du pancréas, lithiase de la voie biliaire principale, cancer primitif ou métastatique. Il existe ici un parallélisme avec le comportement des phosphatases alcalines globales. Une augmentation plus importante et indépendante des phosphatases globales, nous a paru intéressante, au cours des cirrhoses biliaires primitives et des hépatites cholostatiques.

7) Dans les cholostases sans ictère, comme on en observe dans certaines métastases ou cancer primitif du foie, une élévation importante est notée, parfois précoce, ce qui peut avoir un intérêt de dépistage, ou permettre de suivre l'évolution.

8) Cet enzyme, la 5'Nucléotidase, est spécifique de la cholostase et peur valablement remplacer les phosphatases globales en Hépatologie.

Vu, le Directeur de l'UER Sud-Ouest
P/O Le 1er Assesseur
M. PERRIN-FAYOLLE

Le Président de la Thèse
A. BEL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 5 Juin 1974

Le Président de l'Université Claude Bernard
Pour le Président, le Premier Vice-Président
Président du Comité de Coordination Médicale

R. TOURAINE

BIBLIOGRAPHIE

1 - AHMED Z., REIS J.L.
The activation and inhibition of 5'Nucleotidase.
Biocehm. J. 1958, 69, 386-387).

2 - AVRY L.
Techniques de détection de la 5'Nucléotidase
Rev. Franc. Etu. clin. Biol. 1956, I, 1040-1045.

3 - BARKAT, HOLZNER H.
Studies of the heterogeneity of specific phosphatases of liver
Ann. Histochem. 1962, 7, 43-50.

4 - BECKMANN, J. VON LEYBOLD, WERSBECKER
The measurement of serum 5'Nucleotidase
Z. Klin. Chem. U. Klin. Bioch. 1969, 7, 18-24.

5 - BELFIELD A., GOLDBERG D.M.
Inhibition of the nucleotidase effect of alkaline phosphatases by beta-glycerophosphate.
Nature, 1968, 219, 73-75).

6 - BELFIELD A.
Serum alkaline phosphatase and 5'Nucleotidase activities in patients with hepato-biliary diseases
Clin. Chim. Acta. 1972, 37, 523-529.

7 - BELFIELD A., ELLIS G., GOLDBERG DM.
A specific colorimetric 5'Nucleotidase assay utilizing the BERTHELOT reaction.
Clin. Chem. 1970, 16, 396-401.

8 - BELFIELD A., GOLDBERG D.M.
Application of a continuous spectrophotometric asssay for 5'Nucleotidase in normal subjects and patients with liver and bone disease.
Clin. Chem. 1969, 15 (10) 931-939.

9 - BODANSKY O.
Phosphatases studies.
Journ. Biol. Chem. 101, 1933, 93.

10 - BODANSKY O., and MORTON K., SCHWARTZ
Serum 5'Nucleotidase in patients with cancer.
Cancer, 1965, 18, 886-892.

11 - BOSMAN H.P., PIKE G.Z.
Membrane marker enzymes : isolation, purification and properties of 5'Nucleotidase from rat cerebellum.
Biochem. Biophys. Acta. 1971, 227, 402-412.

12 - CAMPBELL D.M.
Determination of 5'Nucleotidase in blood serum
Biochem J., 1962, 82, 34.

13 - CAPUTO J., MICHAEL, TAFT, DONALD
Separation of serum alkaline phosphatases by micro-starch gel electrophoresis.
Amer, J. G.P. Vol. 56, 1971.

14 - DEMETRIOU and J.M. BEATTIE
Electrophorese separation on agarose thin film of isoenzymes of alkaline phosphatases for human serum and tissue.
Clincal Chemistry, 1971, Vol. 17, n° 4.

15 - DIXON T.F. and PURDOM M.
Serum 4'Nucleotidase
J. Clin. Pathol. 1954, 7, 341-343.

16 - ELLIS G., GOLDBERG D.M.
An improved kinetic 5'Nucleotidase assay.
Analytical letters 1972, 5 (2)65-73.

17 - ESCHAR T., RUDZKI C. and ZIMMERMAN H.J.
Serum levels of 5'Nucleotidase in diseases
Ann. J. Clin. Pathol. 47, 598-606, 1967.

18 - FISHMAN, WADI A., BARDAWIL
The placental isoenzyme of alkaline phosphatase in pregnancy.
Ann. J. Clin. Path. 1972, 57, 65-74

19 - FLECHAIRE A.
Intérêt du dosage couplé des phosphatases alcalines et de la 5'Nucléotidase, en pathologie osseuse
Thèse Médecine. LYON, 1971 n° 214.

20 - GUTMAN A.B.
Serum alkaline phosphatase activity in diseases of the skeletal and hepato-biliary System.
Amer. J. Med. 1959, 27, 875-901.

21 - HAIJE W.G., DEJONG M.
Isoenzymes patterns of serum alkaline phosphatase in gargel electrophoresis and their clinical significance.
Clin. Chim. Acta. 1963, 8, 620.

22 - HARDONK M.J., KOUDSTAAL J.
5'Nucleotidase, localisation in the kidney of young and adult mice.
Histochem. 1968, 15, 4, 290-299.

23 - HILL P.G., SAMMONS H.G.
An assessment of 5'Nucleotidase as a liver function test.
Quart. J. Med. 1967, 36, 457-468.

24 - HODSON A.W., LATNERAL, RAINE L.
Isoenzymes of alkaline phosphatase.
Clin. Chim. Acta, 7, 1962, 255.

25 - HOUSSET E., ETIENNE J.P., PETITE J.P.
Etude de l'activité des phosphatases alcalines et de la 5'Nucléotidase sériques. Résultats chimiques et expérimentaux.
ReV. Int. Hépat. 1967, 17, 511-536.

26 - JONCQUIERT F., NYSSEN M., PLUMET A., DORCHE J.
Application de l'automatisation à la détermination de la 5'Nucléotidase sérique chez l'homme.
Clin. Chimica. Acta. 1972, 42, 361-372.

27 - KOWLESSAR O.D,HAEFFNER L.J., RILEY E.M., SLEISENGER M.H.
Comparative study of serum leucine aminopeptidase, 5'Nucleotidase and non specific phosphatase in diseases affecting the pancreas, hepatobiliary tree and bone.
Ann. J. Med. 31, 1961, 231-237.

28 - KOWLESSAR Q., HEFFNER J., RILEY E.
Localisation of serum leucine amino-peptidase 5'Nucleotidase and non specific phosphatase by starch gel electrophoresis. Clinical and biochemical significance in diseases states.
Ann. N.Y. Acad. Sci, 1961, 94, 836-843.

29 - LEJEUNE E., BOUVIER M., RUITTON P., QUENEAU P?, FLECHAIRE A, Mme LAMBERT
Etude du dosage couplé des phosphatases alcalines et de la 5'Nucléotidase en pathologie osseuse.
Lyon Médical, 1972, 228, 15, 229-235.

30 - LENGLET J.P., BEL A., DINJEON, POU J.M., TROUYEZ Mme, REVOL A., TOLOT F.
Etude de la 5'Nucléotidase sérique dans 234 cas d'affections hépato-biliaires comparés à 230 témoins.

31 - LEROUX M., et PERRY W.F.
Investigation of serum alkaline phosphatase in skeletal and hepato-biliary disease.
Clinical Biochemistry 1972, 5, 201-207.

32 - LEYBOLD J.K., BECKMANN, WEISBECKER
Kinetic determonation of serum 5'Nucleotidase.
Z. Klin. Chem. U. Klin. Biochem. 1969, 7, 25-27.

33 - MOIRA B., PHELAN, NEALE G., MOSS D.W.
Serial studies of serum alkaline phosphatase and 5'Nucleotidase levels in hepato-biliary disease.
Clin. Chimica. Acta. 32, 1971, 95-102.

34 - MORETTI, STAEFFEN, BALLAN, FERRER, DUBECQ J.P., ROQUES J.C., BEULOT, BROUSSET
La 5'Nucléotidase : une phosphatase alcaline hépato-biliaire spécifique.
Sem. Hop. 1970, 46, 3004-3012.

35 - PAPPO E., CHRISTOFOROV B., PETITE J.P., BOULU L., ETIENNE J.P., HOUSSET E.
Les 5'Nucléotidases sériques. Etude expérimentale et clinique.
Act. Hep. Gastroenterology. Hotel- Dieu, 1969, J? b. 289-b.306.

36 - PAPPO E., CHRISTOFOROV B., PETITE J.P., BOULU R., ETIENNE J.P.
Intérêt clinique du dosage de la 5'Nucléotidase sérique
Path. Biol. 1969, 17, 9-10, 479-486.

37 - PEARSE A.G.E., REIS J.L.
The histochemical demonstration of a specific phosphatase : 5'Nucleotidase
Biochem. J. 1952, 50, 534.

38 - PERSIJN, VAN DER SLIKE, TIMMER
Laboratory note : On the determination of 5'Nucleotidase activity in the presence of beta glycerophosphate.
Clin. Biochem., 1969, 2, 235-237.

39 - PERSIJN, VAN DER SLIKE, TIMMER, BON
A new method for the determination of serum 5'Nucleotidase (a simplified procedure.
Z. Klin. Chem. U. Klin. Biochem. 7, 199, 1969.

40 - PERSIJN, VAN DER SLIKE, ENGELSMAN, RIETHORST
Serum 5'Nucleotidase
Clin. Biochem. 1970, 3-59.

41 - REIS J.L.
Studies on 5'Nucleotidase and its distribution in human tissues.
Biochem. J., 1950, 46, 21-22.

42 - REIS J.L.
Specificity of phosphomonoesterases in human tissues.
Biocehm. J. 1951, 48, 548-551.

43 - ROBINSON R., ROSENHEIM A.H.
Calcification of hypertrophic cartilage in vitro.
Biochemistry. J. 28, 684, 1934.

44 - ROBINSON R.
The possible significance of hexose phosphoric esters in ossification
Biochem istry Journal, 1923, 17, 286.

45 - SALVETTI A., AMBROGLI F., LONI C., GRASSI B.
Signicati clinica della 5'Nucleotidas sierica
Progr. Med. Napoli, 1965, 21, 14-17.

46 - SCOTT T., GILBERT
The quantitative assay of 5'Nucleotidase in brain of mouse, by histophotometry
Histochem. J. 1969, I, 3, 215-229.

47 - SEITANIDIS S., MOSS D.W.
Serum alkaline phosphatase and 5'Nucleotidase levels during normal pregnancy.
Clin. Chim. Acta., 1969, 25, 183.

48 - SKILLEN, FIFIELD
Serum alkaline phosphatase iso-enzymes patterns in disease.
Clin. Chimica Acta. 1972, 40, I, 21-25.

49 - SMITH K., VARON H.H., RACE G.J., PAULSON D.L., URSCHEL H.C. and MALLAMS J.T.
Serum 5'Nucleotidase in patients with tumor in the liver
Cancer 1969, 19, 1281-1285.

50 - SONG C.S., BODANSKY O.
Subcellular localisation and properties of 5'Nucleotidase in the rat liver.
J. Biol. Chem. 1967, 242, 694.

51 - SONG C.S., TANDLER B., BODANSKY O.
Solubilization of 5'Nucleotidase from human liver and reassociation of its activity into membranous vesicles.
Biochem. Med. 1967, I, I, 100-109.

52 - SULLIVAN S.M., ALPERS J.B.
In vitro regulation of rat heart 5'Nucleotidase by adenine nucleotides and magnesium.
J. Biol. Chem. 1971, 246, 9, 3057-3063.

53 - SCHWARTZ M.K., BODANSKY O.
Properties of activity of 5'Nucleotidase in human serums and applications in diagnosis.
Amer. J. Clin. Pathol. 1964, 42, 572-580.

54 - TASNELL H.F., JEFFERS D.M.
Isoenzymes of serum alkaline phosphatase in hepatobiliary and skeletal disease.
Amer. J. Clin. Pathol. 1963, 40, 349.

55 - WACHSTEIN M., SIGISMONDI R.
5'Nucleotidase activity and adenosine triphosphatase activity in human serum.
Amer. J. Clin. Pathol. 1958, 30, 525-527.

56 - WACHSTEIN M., MEISEL E.
Histochemistry of hepatic phosphatases at a physiological pH with special reference to the demostration of bile canali cells.
Amer. J. Clin. Pathol.1957, 27, 13-23.

57 - WALKER A.W., POLLAND A.C.
Electrophoretic patterns an polyacrylamide gel with particular references to the effects of Butanol extraction. (Observation on serum alkaline phosphatases.
Clinica Chemica Acta, 1971, 34, 19-29.

58 - YOUNG I.I.
Serum 5'Nucleotidase : characterization and evaluation in disease states.
Amer. N.Y. Acad. Sci. 1958, 75, 357-362.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 1

PREMIERE PARTIE : A - RAPPEL BIOCHIMIQUE SUR LES PHOSPHATASES 4

B - TECHNIQUES DE DOSAGE 10

DEUXIEME PARTIE : - GENERALITES 23

- SUJETS TEMOINS ET GESTATION 24

- AFFECTIONS HEPATO-BILIAIRES 28

- AFFECTIONS OSSEUSES 100

- PATHOLOGIE GENERALE 114

CONCLUSIONS 131

BIBLIOGRAPHIE 133

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47